



# THÈSE

## En vue de l'obtention du DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

---

Présentée et soutenue par  
**Jonathan CUROT**

Le 21 décembre 2018

**Une exploration multidimensionnelle des phénomènes  
expérientiels mnésiques : De la sémiologie à l'activité  
neuronale unitaire**

---

Ecole doctorale : **CLESCO - Comportement, Langage, Education, Socialisation,  
Cognition**

Spécialité : **Neurosciences**

Unité de recherche :  
**CERCO - Centre de Recherche Cerveau et Cognition**

Thèse dirigée par  
**Emmanuel BARBEAU et Jérémie PARIENTE**

Jury

M. Christopher MOULIN, Rapporteur  
Mme Louise TYVAERT, Rapporteur  
M. Pascal ROULLET, Examineur  
M. Fabrice BARTOLOMEI, Examineur  
M. Emmanuel BARBEAU, Directeur de thèse  
M. Jérémie PARIENTE, Co-directeur de thèse  
M. Luc VALTON, Membre invité



## Jonathan CUROT

Né le 24/09/1983, à Dijon, France

06 78 93 33 84

[jonathan.curot@cnrs.fr](mailto:jonathan.curot@cnrs.fr)

### Neurologue

#### Epileptologue, Spécialiste du sommeil et de sa pathologie

Praticien Hospitalier Contractuel, Explorations neurophysiologiques, CHU de Toulouse, France

05 61 77 94 88

RPPS : 10100532240 / Numéro d'inscription au Conseil de l'Ordre des Médecins : 12853

#### Étudiant en quatrième année de thèse de Neurosciences

Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CERCO) – CNRS UMR 5549, Toulouse, France

## Cursus

- Depuis décembre 2015 : **Doctorant en thèse de Neurosciences**, école doctorale CLESCO – Soutenance prévue en 21 décembre 2018 – Co-direction : Dr. Emmanuel BARBEAU (CERCO, CNRS UMR 5549), Pr. Jérémie PARIENTE (INSERM 1214). *“Scrutinizing experiential phenomena induced by electrical brain stimulations: from large scale networks to single-unit activity”*. 1<sup>ère</sup> année : Bourse “Année recherche du CHU de Toulouse”.
- 2014-2015 : **DIU le sommeil et sa pathologie**.
- 2013 : **Doctorat de médecine spécialisée clinique**. Thèse d'exercice : « *Quand les souvenirs refont surface : 80 ans de stimulations électriques cérébrales à l'origine de réminiscences* », co-directeurs : Dr. BARBEAU (CERCO, CNRS UMR 5549), Dr. VALTON (CHU de Toulouse).
- 2013 : **DES Neurologie**. Mémoire : « *Test de Wada : amobarbital ou propofol?* », directeur : Dr. VALTON (CHU de Toulouse).
- 2011-2012 : **Master 2 Neuropsychologie et neurosciences cliniques**, Université Paul Sabatier, Toulouse. Mention : très bien. Travail de recherche : « *Le cortex cingulaire postérieur est-il impliqué dans le rappel en mémoire autobiographique ?* », directeur de recherche : Dr. BARBEAU (CERCO, CNRS UMR 5549). Bourse Fondation pour la Recherche Médicale.
- 2009-2011 : **DIU d'Epileptologie**.
- 2008 : **Examen classant national**.
- 2007 : **Master 1 Sciences biologiques et médicales**.
- 2004-2008 : **Deuxième cycle d'études médicales** (faculté de médecine, Dijon).
- 2001-2004 : **Premier cycle d'études médicales** (faculté de médecine, Dijon).
- 2001 : **Baccalauréat scientifique spécialité physique-chimie** (mention très bien).

## Expérience Professionnelle Clinique

- Depuis 11/2017 : **Praticien Hospitalier Contractuel**, Explorations neurophysiologiques, Dr. VALTON, CHU de Toulouse. *Temps plein*.
- 11/2016 – 10/2017 : **Chef de Clinique des Universités – Assistant des Hôpitaux**, Neurochirurgie, Pr. SOL, CHU de Toulouse. *Temps plein*.
- 11/2015 – 10/2016 : **PH attaché**, Explorations neurophysiologiques, Dr. VALTON, CHU de Toulouse. 3 vacations hebdomadaires, gardes de sénior pluri-mensuelles de Neurologie.
- 05/2014 – 10/2015 : **Chef de Clinique des Universités – Assistant des Hôpitaux**, Neurologie cognitive, épilepsie et pathologie du mouvement, Pr. PARIENTE, CHU de Toulouse. *Temps plein*.
- 11/2013 – 05/2014 : **Chef de Clinique des Universités – Assistant des Hôpitaux**, Neurologie générale et explorations fonctionnelles neurologiques, Pr. LARRUE, CHU de Toulouse. *Temps plein*.
- 11/2008 – 10/2013 : **Interne des Hôpitaux**, CHU de Toulouse (8<sup>ème</sup> semestre : Mouvements anormaux, Dr. ORY-MAGNE, Dr. BREFFEL-COURBON ; 7<sup>ème</sup> sem. : Neuroradiologie diagnostique et interventionnelle, Pr. COGNARD ; 6<sup>ème</sup> semestre : Explorations fonctionnelles neurologiques, Pr. GERAUD ; 5<sup>ème</sup> semestre : Neurologie générale, Pr. GERAUD ; 4<sup>ème</sup> semestre d'internat : Pathologies inflammatoires du système nerveux et neuro-oncologie, Pr. CLANET ; 3<sup>ème</sup> semestre d'internat : Psychiatrie, secteur 1, Dr. BATAILLE,

CHS Marchant; 2nd semestre : Neurologie générale, Pr. GERAUD; 1er semestre : Neurologie vasculaire, Pr. LARRUE). *Temps plein*.

- 2004 - 2008 : **Externat**, services d'anesthésie chirurgie viscérale, SAMU, médecine interne, hématologie, ophtalmologie, endocrinologie, pédiatrie, gynécologie-obstétrique, néphrologie, CHU Dijon.
- 2011 - 2012 & 2016 : **Remplacements médicaux**, neurologie libérale, clinique Claude Bernard, Albi – Drs. Dary-Auriol, Béziaud et Guiraud-Chaumeil. Remplacement médical ponctuel, clinique de l'Union, Toulouse.
- 2009 - 2013 : **Référent des internes de neurologie** du CHU de Toulouse.

## Expérience en Recherche Scientifique

- **Stage Master 2 Recherche et Doctorat actuel (2012-2018)** : laboratoire du CerCo (CNRS UMR 5549).
- **Investigateur principal du projet StiMiC** : *Etude de l'effet des stimulations électriques intracérébrales sur l'optimisation du bilan préchirurgical des épilepsies pharmacorésistantes* - projet (RC31/17/0345) déposé le 23-11-2017, accepté par l'ANSM, en cours d'évaluation au CPP de Paris – Hôpital Kremlin Bicêtre. Obtention d'un financement ARI CHU de Toulouse. Début prévu en juin 2018, sur 3 ans.
- **Investigateur associé - Protocoles de recherche multicentriques** : **Protocole EPIFAR** – *Etude de la faisabilité et de l'intérêt des fast-ripples dans l'épilepsie partielle pharmacorésistante* (Dr. VALTON, 2015-2018, CNRS et CHU de Toulouse), **Protocole ACTELIN** – *Etude des Activités Electrophysiologiques Intracérébrales impliquées dans les processus cognitifs* (Dr. VALTON, depuis 2015, CNRS et CHU de Toulouse, inclusions 2014-2018),
- **Investigateur associé/Collaborations en cours - Protocoles de recherche locaux** : **Projet STELLA** – *Evaluation de la sensibilité au stress dans l'épilepsie du lobe temporal avec amygdale élargie* (Dr. DENUELLE, depuis 2018, CHU de Toulouse), **Projet EREMAD** – *Epileptiform activity during REM sleep in Alzheimer Disease* (Dr. DAHAN, CRCA, CNRS, début en 2018), **Protocole EPICEA** – *Evaluation Pronostique de l'IRM cérébrale réalisée à la phase aiguë sur les performances Cognitives à court terme (3 mois) dans l'Etat de mal épileptique (EME) inaugural de l'Adulte* (Dr. VALTON, CNRS et CHU de Toulouse, inclusions 2016).
- **Co-investigateur local dans des PHRC multicentriques nationaux** concernant la prise en charge des épilepsies pharmaco-résistantes : depuis 2017, **études SAVE et ENALEPSY**.
- **Encadrement d'étudiants - Master 2 Neuropsychologie et Neurosciences cliniques** : Anthony Rochet (2017), Gwendoline Guarguier (2018).
- **Encadrement d'étudiants - mémoires de DES de Neurologie** : Marie Benaiteau (2016), Florence Rulquin (2018).
- **Connaissance des Bonnes Pratiques Cliniques**.

## Publications Scientifiques

### Articles publiés ou sous presse

- Viguié, A., Giraudie, P., Raposo, N., Calvière, L., Denuelle, M., Valton, L., Olivot, J.M., Bonneville, F., **Curot, J.** (2018) Cerebral Amyloid Angiopathy-related Transient Focal Neurological Episodes: a video-EEG report. *Sous presse, Neurology*.
- **Curot, J.**, Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J. P., Maillard, L., Pariente, J., ... & Barbeau, E. J. (2018). Déjà-rêvé: Prior dreams induced by direct electrical brain stimulation. *Brain Stimulation*, 11(4), 875–885.
- **Curot, J.**, Busigny, T., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J. P., Maillard, L., ... & Barbeau, E. J. (2017). Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 78:161-177.
- Do, L. D., Chanson, E., Desestret, V., Joubert, B., Ducray, F., Brugière, S., Couté, Y., Formaglio, M., Rogemond, V., Thomas-Antérion, C., Borrega, L., Laurens, B., Tison, F., **Curot, J.**, De Brouker, T., Lebrun-Frenay, C., Delattre, J.Y., Antoine, J.C., Honnorat, J. (2017). Characteristics in limbic encephalitis with anti-adenylate kinase 5 autoantibodies. *Neurology*, 10-1212.
- Aubert, S., Bonini, F., **Curot, J.**, Valton, L., Szurhaj, W., Derambure, P., ... & Bartolomei, F. (2016). The role of sub-hippocampal versus hippocampal regions in bitemporal lobe epilepsies. *Clinical Neurophysiology*, 127(9), 2992-2999.



- Legendre, L., Cuinat, L., **Curot, J.**, Tanchoux, F., Bonneville, F., & Mazereeuw-Hautier, J. (2016). Sclérodémie linéaire de la face associée à des anomalies neurologiques par microangiopathie. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie (Vol. 143, No. 12, pp. 831-835)*.
- **Curot, J.**, Denuelle, M., Busigny, T., Barragan-Jason, G., Kany, M., Tall, P., ... & Valton, L. (2014). Bilateral Wada test: Amobarbital or propofol? *Seizure, 23(2), 122-128*.
- Condret-Santi, V., Barragan-Jason, G., Valton, L., Denuelle, M., **Curot, J.**, Nespoulous, J. L., & Barbeau, E. J. (2014). Object and proper name retrieval in temporal lobe epilepsy: a study of difficulties and latencies. *Epilepsy research, 108(10):1825-38*.

#### En préparation ou soumis

- Despouy, E.\*, **Curot, J.\***, Valton, L., Deudon, M., Denuelle, M., Sol, J.C., Lotterrie, J.A., Reddy, L., Nowak, L., Pariente, J., Barbeau, E. Single-neuron dynamics in human tuberous sclerosis lesions during interictal epileptic discharges.  
\* *Contribution équivalente. En révision, Clinical Neurophysiology.*
- **Curot J.**, Pariente, J., Huppé, J.M., Barbeau, E. Déjà-vu and prescience in a case of severe episodic amnesia following bilateral hippocampal lesions. *En révision, Memory.*
- Despouy, E., **Curot, J.**, Deudon, M., ... Barbeau, E. (2017). A fast visual recognition memory system. *Soumis.*
- Guillen, A., **Curot, J.**, P. Birmes, P., Denuelle, M., Garès, V., Valton, L., Yrondi, A. Suicidal ideation must not be neglected: A multi-scale comparison of the psychiatric profile of patients suffering from epilepsy and from psychogenic non-epileptic seizures. *Soumis, Frontiers in Psychiatry.*
- **Curot, J.**, Valton, L., Denuelle, M., ... & Barbeau, E. J. Trapping memory recall using electrical brain stimulation in epileptic patients. *En préparation.*
- Rulquin, F., Valton, L., ... & Barbeau, E. J., **Curot, J.** Is the Papez Circuit a loop? *En préparation.*
- **Curot J.**, Sol J.C., Roux, F.E., Barbeau, E. P. Contemporary awake craniotomy fails to induce memories and replicate Penfield's results: True or not? *En préparation.*
- Lemesle, B., **Curot, J.**, ... Pariente, J. Epireal test: A new ecological test to assess long-term forgetting and autobiographical memory disorders in temporal lobe epilepsy. *En préparation.*
- Despouy, E., **Curot J.**, ... Barbeau, E. : A new hybrid intracranial electrode to record high frequency oscillations and single unit activity. *En préparation.*

### Posters scientifiques – Conférences internationales et nationales

- **Curot, J.**, Despouy, E., Deudon, M., ... Barbeau, E (2018). Effets des stimulations électriques intracérébrales sur l'activité neuronale lors du bilan pré-chirurgical des épilepsies partielles pharmacorésistantes. *Vingt-et-unièmes Journées Françaises d'Epileptologie. Toulouse, France. Prix « Meilleur Poster Jeunes ».*
- Rulquin, F., Valton, L., ... & Barbeau, E. J., **Curot, J.** Stimulations intracrâniennes du cortex cingulaire postérieur en SEEG : quels effets ?. *Vingt-et-unièmes Journées Françaises d'Epileptologie. Toulouse, France.*
- Rulquin, F. : Sitmlations intracrâniennes de la région cingulaire postérieure : quels effets ?
- **Curot, J.**, Busigny, T., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J. P., Maillard, L., ... & Barbeau, E. J. (2018). Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena. *International Learning and Memory Conference, Irvine, USA.*
- **Curot, J.**, Valton, L., Denuelle, M., ... & Barbeau, E. J. (2017). Trapping memory recall using electrical brain stimulation in epileptic patients. *Society for Neuroscience. Washington, USA.*
- Despouy, E., **Curot, J.**, Deudon, M., ... Barbeau, E. (2017). A fast recognition memory system: The temporal dynamics of perirhinal and hippocampal structures in visual recognition memory. *Society for Neuroscience. Washington, USA.*
- **Curot, J.**, Valton, L., Denuelle, Busigny, T., M., Vignal, J. P., Maillard, L., ... & Barbeau, E. J. (2017). Déjà-rêvé (already dreamed) induced by electrical brain stimulation. *European Congress on Epileptology. Barcelona, Spain. "Best abstract contribution" award.*

- **Curot, J.**, Despouy, E., Garguier, G., ... & Barbeau, E. J. (2017) Ictal sniffing: diving into its network by intracranial macro and microelectrodes recordings in an epileptic patient. *European Congress on Epileptology. Barcelona, Spain.*
- Despouy, E., **Curot, J.**, Deudon, M., Denuelle, M., Sol, J.C., Lotterie, J.A., Valton, L., Barbeau, E. (2017). Study of tuberous sclerosis lesions with a hybrid intracranial micro-macroelectrode. *European Congress on Epileptology. Barcelona, Spain.*
- Kopal, J., Vy Sata, O., Despouy, E., Valton, L., **Curot, J.**, Denuelle, M., Barbeau, E. (2017). The dynamics of the functional connectivity underlying visual recognition memory. *Cognitive Neuroscience of Memory: The recollection, familiarity and novelty detection conference. Liège, Belgium.*
- Despouy, E., **Curot, J.**, Deudon, M., Denuelle, M., Sol, J.C., Lotterie, J.A., Valton, L., Barbeau, E. (2016). Une nouvelle électrode hybride pour l'enregistrement de fast-ripples chez des patients épileptiques pharmaco-résistants. *Dix-neuvièmes Journées Françaises d'Epileptologie. Toulouse, France.*
- **Curot, J.**, Despouy, E., Deudon, M., Denuelle, M., Sol, J.C., Lotterie, J.A., Barbeau, E., Valton, L. (2016). Vers une nomenclature multi-échelle des activités épileptiques intercritiques grâce à une nouvelle micro-macroelectrode in vivo chez l'Homme. *Dix-neuvièmes Journées Françaises d'Epileptologie. Toulouse, France.*
- Despouy, E., **Curot, J.**, Deudon, M., Denuelle, M., Sol, J.C., Lotterie, J.A., Valton, L., Barbeau, E. (2016). Study of tuberous sclerosis lesions with a hybrid intracranial micro-macroelectrode. *Second international workshop on High Frequency Oscillations. Freiburg, Germany.*
- Despouy, E., **Curot, J.**, Deudon, M., Denuelle, M., Sol, J.C., Lotterie, J.A., Valton, L., Barbeau, E. (2016). Hybrid micro-macroelectrodes to record fast-ripples in patients with drug-refractory epilepsy. *GDR Multielectrodes systems for Neuroscience. Auvergne-Grenoble, France.*
- **Curot, J.**, Despouy, E., Deudon, M., Denuelle, M., Sol, J.C., Lotterie, J.A., Barbeau, E., Valton, L. (2015). Intérêt de l'enregistrement des fast-ripples par électrode hybride micro-macro chez le sujet épileptique pharmacorésistant. *Dix-huitièmes Journées Françaises d'Epileptologie. Montpellier, France.*
- **Curot, J.**, Busigny, T., Valton, L., Bartolomei, F., Chauvel, P., Vignal, J.P., Maillard L., Denuelle, M., Barbeau, E. (2014) Long lasting memory scrutinized through electrical brain stimulation. *European Congress on Epileptology. Stockholm, Suede. "Poster Highlight".*
- **Curot J.**, Valton L., Denuelle M., Barbeau E. (2012). Attentional shift mechanisms during retrieval of autobiographical episodic memory episode. *Episodic memory workshop - connecting philosophy and psychology. Université Pierre Mendès France, Grenoble, France.*
- **Curot J.**, Denuelle M., Busigny T., Tall P., Kany M., Barragan-Jason G., Marlat F., Valton L. (2011). Bilateral Wada test: amobarbital or propofol ? *Quatorzièmes journées francaises d'Epileptologie. Bordeaux, France.*

### Communications orales en conférences internationales / nationales avec comité de lecture

- Despouy, E., **Curot, J.**, Deudon, M., Denuelle, M., Sol, J.C., Lotterie, J.A., Valton, L., Barbeau, J. E. (2017). New hybrid micro-macroelectrodes to record fast-ripples in patients with drug-refractory epilepsy. *32nd International Epilepsy Congress. Barcelona, Spain.*
- Despouy, E., **Curot, J.**, Deudon, M., Denuelle, M., Sol, J.C., Lotterie, J.A., Valton, L., Barbeau, J. E. (2017). From local field potentials to single units recordings in human epileptic patients. 8th annual meeting of the *GDR Neuralnet. Strasbourg, France.*
- **Curot, J.**, Hachon Le Camus, C. (2016). Quand les images remplacent les mots. Aide au diagnostic des vidéo «amateur»? *Dix-neuvièmes journées françaises d'Epileptologie, Toulouse, France.*
- **Curot, J.** (2016). Les hallucinations expérientielles dans l'épilepsie. *Dix-neuvièmes journées francaises d'Epileptologie, Toulouse, France.*
- **Curot, J.**, Valton, L., Bartolomei, Maillard L., F., TREbuchon, A., Barbeau, E. (2016) Deja-reve ("already dreamed") induced by electrical brain stimulation. *6th International Conference on Memory, Budapest, Hungary.*
- **Curot, J.**, Despouy, E., Deudon, M., Denuelle, M., Sol, J.C., Lotterie, J.A., Barbeau, E., Valton, L. (2016). New hybrid micro-macroelectrodes to record fast ripples in patients with drug refractory epilepsy. *Second international workshop on High Frequency Oscillations. Freiburg, Germany.*
- **Curot, J.**, Barbeau, E., & Busigny, T. (2013). Long-lasting memories scrutinized through electrical brain

stimulation. *Symposium de la société de Psychophysiology et de Neurosciences cognitives*, Toulouse, France.

- Barbeau, E., **Curot, J.**, & Busigny, T. (2012). Recollection of vivid memories following intracerebral stimulations in epileptic patients. *First Conference of the European Society for Cognitive and Affective Neuroscience*, Marseille, France.
- **Curot, J.**, Denuelle M., Debs R. & Valton L. (2012). La crise du troisième type. *Quinzièmes journées françaises d'Epileptologie*, Saint-Malo, France.

## Communications orales sur invitation

- **Curot J.** (2018). "Scrutinizing experiential phenomena induced by electrical brain stimulations: from large scale networks to single-unit activity". *Grand Round Talk – Cleveland Clinic, Cleveland, USA; Montreal Neurological Institute, Montreal*.
- **Curot, J.** (2017). Traquer et moduler les réseaux épileptiques : que sait-on faire en 2017 ? *Semaine du cerveau, Toulouse, France*.
- **Curot, J.** (2016). Les hallucinations expérientielles : les réminiscences. *École Pratique Bancaud Talairach, Bandol, France*.
- **Curot, J.** (2016). Enregistrer l'activité cérébrale à l'échelle du neurone chez le patient : intérêt de l'utilisation de nouvelles électrodes hybrides intracérébrales. *FHU HOPES, Toulouse, France*
- **Curot J.** (2013). Le mystère de la chambre jaune, du déjà-vu à la réminiscence de souvenirs, *Club Neurologie - Cognition, Muséum d'Histoire naturelle, Toulouse*
- **Curot J.** (2012). L'épilepsie. *Association InCOGnu, Toulouse*.

## Enseignement

- 2016-2018 : **Cours Neurologie DFASM2 - Epilepsie, Malaises, Sommeil**, Faculté de médecine de Purpan, Université de Toulouse (4 sessions de 3 heures/an+ préparation de cas cliniques).
- 2017-2018 : **DU de Sciences Neuropsychologiques** (Pr. Xavier de Boissezon) ; **Les mémoires : modèles et explorations ; Anatomie de la mémoire épisodique** (4 heures/an).
- 2014-2018 : **Formation des internes DES de Neurologie - Plusieurs sessions de cours sur l'épilepsie et les encéphalites auto-immunes, dédiés aux internes, Cours de DES Interrégional Région Sud-Ouest et Bibliographies** (environ 10 heures/an).
- 2015, 2017-2018 : **Conférence de Préparation à l'ECN - DFASM3**, Faculté de médecine de Rangueil et de Purpan, Université de Toulouse (3 heures/an + préparation de cas cliniques).
- 2017 : **UE Modèles et Méthodes en Neurosciences ; L'électroencéphalogramme** ; Université de Toulouse (2 h).
- 2014-2015 : **Conférence de préparation à l'ECN - DCEM4**, Faculté de médecine de Rangueil, Université de Toulouse (3 sessions de 3 heures).
- 2014-2015 ; 2013-2014 : **Cours de Neurologie - Sages-femmes ; Anatomie fonctionnelle du système nerveux - Sclérose en Plaques – Épilepsie** ; Faculté de médecine de Rangueil, Université de Toulouse (8 h chaque année).
- 2014-2015 ; 2013-2014 : **Module de Neurologie - Paramédicaux (Orthophonistes, Orthoptistes et Psychomotriciens)** ; Faculté de médecine de Rangueil, Université de Toulouse (7 sessions de 2h30/an).
- 2010 : **Enseignement de neurologie - Institut de formation en soins infirmiers**, Croix Rouge, Toulouse.
- 2005-2006 : **Tutorat et enseignement de biologie cellulaire** en classes préparatoires privées au concours de PCEM1, cours Galien, Dijon.

## Associatif

- **Membre de la Ligue Française Contre l'Epilepsie.**



***A Aude et Anna***

***A ma grand-mère, Monique***

## **Merci !**

A mes directeurs de recherche : Jérémie Pariente et Emmanuel Barbeau, ainsi que Luc Valton, pour leur aide et leur soutien à chaque étape de mon cursus.

Aux membres du jury qui ont accepté de juger ce travail de thèse et d'en parcourir les 400 et quelques pages : Louise Tyvaert, Christopher Moulin, Pascale Roullet, Fabrice Bartolomei que je remercie spécifiquement pour m'avoir ouvert les portes à plusieurs reprises de son laboratoire pour partager ses données et ses idées.

Aux heureux locataires du bureau 220 : Elodie Despouy et Martin Deudon, pour ces trois ans et plus, car cette thèse c'est aussi un peu la leur.

Aux autres membres de l'équipe de chirurgie de l'épilepsie sans qui ces différentes études n'auraient pas été possibles : Marie Denuelle, Florence Rulquin, Jean-Christophe Sol, Jean-Albert Lotterie.

A toute l'équipe paramédicale des Explorations Fonctionnelles Neurologiques, de Neurologie B8 et Céline Claverie.

A tous les soutiens méthodologiques et logistiques : Ludovic Gardy, Karine Bouyer, Thomas Busigny, Simona Célébrini, Claire Thoueilles, Maxime Rosito, Leila Reddy, Lionel Nowak, Jean-Michel Huppé, Carmen Olmos-Araye & Joel Ferrer, la créatrice de Sci-Hub : Alexandra Elbakyan.

A Simon Thorpe pour m'accueillir dans son laboratoire depuis 2011,

Aux équipes de Marseille : Christian Bénar, Agnes Trébuchon, Nicolas Roerhi - et de Nancy : Jean-Pierre Vignal, Louis Maillard...

A Patrick Chauvel et Catherine Liégeois-Chauvel.

A tous les soutiens de l'ombre :

- qu'ils soient au CHU : Rachel Debs, Alain Viguier, Nelly Fabre, Michel Tiberge, François Chollet, Jean Marc Olivot, Jean François Albucher, Thierry Montemayor, Franck-Emmanuel Roux, Hélène Mirabel, Béatrice Lemesle, Sabrina Conquet, Muriel Kany, Sylvain Fowo et toute l'équipe de Neurochirurgie B1, Emilie Rigal, Marie Benaiteau, Cédric Gollion, les internes de Neurologie, le reste de l'équipe de Neurologie et de Neuropsychologie de PPR...

- qu'ils soient à Baudot : Lola Danet, Mélanie Planton, Pascale Cook, Gwendoline Garguier, Jimmy Debladis, Danaé Remon, Felipe Rolando...

- ceux avec qui j'ai plus que hâte de passer de nouveau beaucoup de temps : Loic & Vanessa, Flo & Steph, Romi & Amélie, Marie L. & Mathieu, Vincent, Yann, Paul...

A mes parents,

A Bryan et Pauline.

**Une exploration multidimensionnelle des  
phénomènes expérientiels mnésiques :  
De la sémiologie à l'activité neuronale unitaire**



***Scrutinizing memory experiential phenomena:  
From large-scale networks to single-unit activity***





## Table des matières

Abréviations .....	17
A. Introduction .....	18
Contexte .....	18
Synopsis.....	22
1. D'une dimension à l'autre : de la phénoménologie à l'électrophysiologie dans l'art et l'imaginaire collectif.....	23
1.1. De Proust.....	23
1.2. A Michael Crichton.....	28
2. La dimension phénoménologique : état des lieux de la littérature scientifique .....	33
2.1. Des confusions entre phénomènes expérientiels et la nécessité de clarifications .....	34
2.1.1. Un terme générique : les phénomènes expérientiels.....	34
2.1.2. Un noyau historique : le déjà-vu .....	35
2.1.3. Un mélange entre des entités phénoménologiquement différentes .....	36
2.1.4. Des termes étymologiquement flous .....	38
2.1.5. Un vocabulaire commun avec le paranormal .....	39
2.2. Les phénomènes expérientiels : un modèle d'étude de la mémoire à long terme .....	41
2.2.1. La pertinence d'une classification fonctionnelle des phénomènes expérientiels.....	41
2.2.2. Un modèle d'étude de la mémoire de reconnaissance par familiarité et recollection.....	45
2.2.1.1. Deux modèles théoriques antagonistes de la mémoire à long-terme .....	45
2.2.1.2. Les rôles controversés de l'hippocampe et des structures sous-hippocampiques.....	48
2.2.3. Un modèle d'étude du rappel en mémoire à long terme.....	51
3. D'une dimension à l'autre : les phénomènes expérientiels comme sources d'inspiration pour moduler la mémoire humaine .....	57
3.1.1. Empirisme et sérendipité.....	57
3.1.1.1. Une histoire de sérendipité .....	57
3.1.1.2. Une histoire d'empirisme. ....	59
3.1.2. Vers une augmentation des capacités mnésiques humaines ?.....	61
4. La dimension électrophysiologique : quels effets de la SEIC sur nos réseaux mnésiques ?....	65
4.1. Une dimension mais de multiples échelles .....	65
4.2. A l'échelle de réseaux cérébraux.....	68
4.2.1. Des preuves d'une modulation globale des réseaux .....	71
4.2.2. Effets spécifiques des SEIC sur la fréquence gamma .....	72
4.2.3. Effets spécifiques des SEIC sur la fréquence thêta .....	74

4.3.	Les effets à l'échelle neuronale de la stimulation .....	77
4.3.1.	Les effets neuronaux de la microstimulation .....	77
4.3.2.	Les effets neuronaux de la stimulation avec macroélectrodes.....	80
5.	Accéder à la dimension électrophysiologique : voies d'accès et paramètres.....	85
5.1.	Une grande variabilité des cibles de stimulation.....	85
5.1.1.	Les cibles des études menées chez l'animal .....	86
5.1.2.	Les cibles des stimulations induisant des phénomènes expérientiels chez l'Homme .....	87
5.1.3.	Les cibles choisies pour la neuromodulation mnésique humaine .....	88
5.2.	Une grande variabilité des paramètres électriques et du type d'électrode .....	94
5.2.1.	Intensité et amplitude de stimulation .....	96
5.2.2.	Polarité de l'électrode .....	98
5.2.3.	Fréquence de stimulation .....	99
5.2.3.1.	Le panel de fréquences utilisées .....	99
5.2.3.2.	Le concept de lésion informationnelle .....	100
5.2.3.3.	La sensibilité neuronale aux variations fréquentielles.....	101
5.2.3.4.	L'importance du couple « fréquence de stimulation – structure stimulée » .....	104
5.2.3.5.	Le panel de fréquences non utilisées .....	104
5.2.4.	Impulsions (pulses) et durée de stimulation.....	106
5.2.4.	Type d'électrode de stimulation : influence de la géométrie et du design ..	109
5.2.4.1.	Les modèles existants de macroélectrodes .....	109
5.2.4.2.	Les différents types de microélectrodes .....	111
5.2.4.3.	Macro- vs. Microélectrodes .....	113
5.2.5.	Type de tissu stimulé .....	115
5.3.	Une grande variabilité du moment pour accéder à la dimension électrophysiologique.....	118
5.3.1.	Stimuler selon les étapes du processus mnésiques.....	118
5.3.2.	Stimuler plusieurs régions de manière synchrone .....	120
5.3.3.	Stimuler en contrôlant l'état cérébral sous-jacent.....	120
6.	Le côté obscur de la dimension électrophysiologique.....	123
6.1.	Des résultats contradictoires.....	124
6.1.1.	Une amélioration ou une diminution des performances mnésiques ?.....	124
6.1.2.	Des éléments de réponses pour de telles contradictions ?.....	125
6.1.3.	Une post-décharge nécessaire, inhibitrice ou neutre ?.....	126
6.2.	Des résultats peu convaincants quand ils sont positifs .....	127
B.	Problématique de la thèse.....	130

1. Objectifs.....	130
2. Bref aperçu des études .....	132
C. Etude n°1 : Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena.....	135
D. Etude n°2 : Déjà-rêvé: Prior dreams induced by electrical brain stimulations.....	155
E. Etude n°3 : Déjà-vu and prescience in a case of severe episodic amnesia following bilateral hippocampal lesions .....	169
F. Etude n°4 : Contemporary awake craniotomy fails to induce memories and replicate Penfield's results: True or not?.....	201
G. Etude n°5 : Trapping ecological and autobiographical memories with intracranial electrical brain stimulation.....	215
H. Etude n°6 : Is the Papez circuit a loop? .....	248
I. Etude n°7 : Etude de l'effet des stimulations électriques intracérébrales sur l'activité neuronale et sur l'optimisation du bilan pré-chirurgical des épilepsies partielles pharmacorésistantes (Etude StiMiC).....	277
J. Discussion .....	310
1. Qu'apprenons-nous de plus sur la mémoire à long terme ? .....	313
1.1. Capture de l'ecphorie.....	313
1.2. Révision du neuromythe d'une mémoire hautement stable .....	317
1.3. Des indices sur le rôle du lobe temporal médial par rapport au néocortex latéral dans la consolidation mnésique.....	319
1.4. Des indices sur le rôle des structures hippocampiques et sous-hippocampiques.....	324
1.4.1. Dans la mémoire de reconnaissance .....	324
1.4.2. Rôle de chacune des sous-structures hippocampiques .....	325
1.4.3. Dans le cas particulier du déjà-vu « pur » .....	327
1.4.4. Dans le cas des phénomènes expérientiels avec sentiment de présience..	329
1.5. Des résultats cohérents avec la <i>fingerprint hypothesis</i> .....	332
1.6. Existence physique du souvenir des rêves .....	339
2. Qu'apprenons-nous de plus sur la modulation des réseaux mnésiques par les SEIC ? .....	343
2.1. L'influence du paramètre localisation .....	343
2.1.1. Sur la nature qualitative du phénomène expérientiel .....	343
2.1.2. Des portes d'entrée préférentielles vers les réseaux mnésiques .....	343
2.1.2.1. Est-il suffisant de stimuler des structures hautement connectées ? .....	345
2.1.2.2. Pour quelles raisons une telle hétérogénéité au sein des différents hubs du réseau de la mémoire épisodique ? .....	347
2.1.2.3. Une activation privilégiée par les structures perceptuelles ? .....	351
2.1.2.4. Doit-on obligatoirement passer par les hubs ou peut-on stimuler par des voies de connexion ?.....	354

2.1.2.5.	Doit-on prendre en compte des variabilités interindividuelles ?.....	355
2.2.	L'influence des paramètres électriques .....	357
2.3.	La reproduction de patterns électrophysiologiques à large échelle normaux de la cognition.....	358
3.	Perspectives.....	364
3.1.	Développer une base de données multicentrique.....	364
3.2.	Améliorer le recueil et la classification de la phénoménologie.....	364
3.3.	Comprendre les effets des SEIC à de multiples échelles in vivo chez l'Homme .....	366
3.3.1.	Une étude prospective de l'influence à l'échelle neuronale et des potentiels de champs locaux de la SEIC.....	366
3.3.2.	Une étude de l'influence de la SEIC de plusieurs sites simultanément .....	370
3.4.	Une étude de l'état cérébral pré-stimulation .....	373
3.5.	La proposition d'une tâche mnésique pour une modulation des performances mnésiques .....	375
3.6.	Une tâche pour une étude du comportement des times cells en veille et dans le sommeil chez l'Homme.....	376
K.	Conclusions.....	378
L.	Références.....	380
Annexe 1 : Tableau résumant les principales études visant une neuromodulation mnésique chez l'Homme .....		402
Annexe 2 : Questionnaire EPHSE .....		408

## Illustrations

<b>Figure 1</b> : Système de closed-loop stimulation pour le traitement de l'épilepsie (Responsive Neurostimulation). .....	<b>31</b>
<b>Figure 2</b> : Le cortex «interprétatif » selon Penfield. Représentations des zones dont les SEIC induisent des phénomènes expérientiels. ....	<b>35</b>
<b>Figure 3</b> : Classification fonctionnelle des déjà-expériences et réminiscences involontaires. ....	<b>43</b>
<b>Figure 4</b> : Les structures sous-hippocampiques.....	<b>45</b>
<b>Figure 5</b> : Opposition entre les théories unitaires (modèle de Squire) et les théories modulaires (modèles de Mishkin et d'Eichenbaum) de la mémoire à long-terme. ....	<b>46</b>
<b>Figure 6</b> : Le modèle d'Aggleton & Brown (dual process theory). ....	<b>47</b>
<b>Figure 7</b> : Stimulation cérébrale profonde du fornix.....	<b>59</b>
<b>Figure 8</b> : Augmentation des performances lors d'une tâche de mémoire visuo-spatiale par SEIC du cortex entorhinal droit, mais pas par SEIC de l'hippocampe ipsilatéral.....	<b>62</b>
<b>Figure 9</b> : Différents dispositifs médicaux pour différentes échelles d'analyse de l'activité électrique cérébrale. ....	<b>68</b>
<b>Figure 10</b> : Exemples des principales cibles de la neuromodulation mnésique.....	<b>89</b>
<b>Figure 11</b> : Le circuit de Papez .....	<b>90</b>
<b>Figure 12</b> : Des effets différents de la SEIC au même site, des effets identiques pour des SEIC éloignées. ....	<b>94</b>
<b>Figure 13</b> : Effets des variations du paramètre fréquentiel sur l'activité neuronale. ....	<b>103</b>
<b>Figure 14</b> : Représentations modélisées d'une macroélectrode et de la charge de courant délivré au sein d'une population neuronale (Exemple de la SCP dans la maladie de Parkinson).....	<b>108</b>
<b>Figure 15</b> : Différents types d'électrodes intracrâniennes.....	<b>110</b>
<b>Figure 16</b> : Différents types d'électrodes utilisées en chirurgie éveillée.....	<b>111</b>
<b>Figure 17</b> : Schéma de l'électrode hybride utilisée dans l'unité neurophysiologique du CHU de Toulouse depuis 2015. ....	<b>112</b>
<b>Figure 18</b> : Deux exemples de microstimulation pour moduler les performances mnésiques.....	<b>115</b>
<b>Figure 19</b> : Diminution des performances à une tâche de mémoire verbale lors de SEIC avec macroélectrodes de l'hippocampe et du cortex entorhinal gauches.....	<b>125</b>
<b>Figure 20</b> : Historique des publications des réminiscences induites depuis Penfield et jusqu'en 2016 .....	<b>136</b>
<b>Figure 21</b> : Exemples de souvenirs sémantiques visuels induits par les SEIC.....	<b>315</b>
<b>Figure 22</b> : Exemples de souvenirs sémantiques auditifs induits par les SEIC. ....	<b>315</b>
<b>Figure 23</b> : Théorie de la matrice selon Gloor. Métaphores et illustrations du caractère fragmentaire des réminiscences .....	<b>319</b>
<b>Figure 24</b> : Deux des principaux modèles de mémoire à long terme (MLT) .....	<b>321</b>
<b>Figure 25</b> : Un modèle du traitement séquentiel et temporel par l'hippocampe et les structures extra-hippocampiques .....	<b>331</b>
<b>Figure 26</b> : Les principaux composants du rappel en mémoire autobiographique. ....	<b>333</b>
<b>Figure 27</b> : Une description schématique et simplifiée des principaux composants du rappel en mémoire autobiographique.....	<b>334</b>
<b>Figure 28</b> : Multiplexed memories hypothesis. ....	<b>338</b>
<b>Figure 29</b> : Une synchronisation au sein d'un même réseau mais avec un pattern différent pour les fréquences delta, theta et alpha. ....	<b>339</b>
<b>Figure 30</b> : Etude d'une réminiscence provoquée par une stimulation du gyrus occipito temporal gauche.....	<b>359</b>

<b>Figure 31</b> : Similitudes entre les résultats obtenus lors d'une tâche cognitive de navigation dans un environnement virtuel en EEG intracrânien et les résultats obtenus après analyse d'une réminiscence autobiographique sémantique induite par une SEIC périrhinale. ....	<b>361</b>
<b>Figure 32</b> : Nouvelle électrode hybride permettant des analyses à de multiples échelles (des potentiels de champs locaux à l'activité neuronale unitaire) avec une forme correspondance spatiale. ....	<b>369</b>
<b>Figure 33</b> : Différent paramètres fréquentiels déjà testés pour la neuromodulation mnésique, exemple trois études différentes. ....	<b>370</b>
<b>Figure 34</b> : Effets théoriques de la stimulation électriques d'un ou plusieurs nœuds d'un réseau .	<b>372</b>
<b>Figure 35</b> : Exemple de closed-loop stimulation pour améliorer les performances en encodage mnésique.....	<b>373</b>
<b>Figure 36</b> : Propositions théoriques de closed-loop stimulation pour la neuromodulation mnésique par stimulation du fornix.....	<b>375</b>

## Abréviations

**CCP** : Cortex Cingulaire Postérieur (vCCP : CCP ventral, dCCP : CCP dorsal)

**CRS** : Cortex Rétrosplénial

**DMN** : Default Mode Network (réseau par défaut)

**EEG** : Electroencéphalogramme

**FDG** : Fluoro-Desoxy-Glucose

**iEEG** : EEG intracrânien

**IRM** : Imagerie par résonnance magnétique

**IRMf** : IRM fonctionnelle

**RCP** : Région Cingulaire Postérieure

**REM** : Rapid Eye Movements Sleep (sommeil paradoxal)

**SCP** : Stimulation Cérébrale Profonde (quasiment constamment à visée thérapeutique)

**SEEG** : Stéréoélectroencéphalographie

**SEIC** : Stimulations Electriques Intracérébrales directes

**TEP** : Tomographie par Emission de Positons

**tDCS** : Stimulation Transcrânienne à Courant Direct (Transcranial Direct Cortical Stimulation)

**TMS** : Stimulation Magnétique Transcrânienne (Transcranial Magnetic Stimulation)

## A. Introduction

### Contexte

Les auras – les symptômes initiaux *ou signal symptoms* - des crises d'épilepsie partielles peuvent correspondre à tout un panel **d'expériences subjectives** impliquant des degrés variables de modification de l'état de conscience du sujet (Silberman et al., 1994; Johanson et al., 2008). Il peut s'agir par exemple de manifestations sensorielles élémentaires comme une odeur (Chen et al., 2003) ou un goût (Hausser-Hauw & Bancaud, 1987), de manifestations émotionnelles, d'illusions visuelles ou d'hallucinations plus élaborées visuelles comme des impressions d'autoscopie (Maillard et al., 2004), des sons ou des morceaux de musiques (Roberts et al., 2001) mais aussi des **phénomènes mnésiques**.

Ces phénomènes mnésiques peuvent être soit « négatifs » (une amnésie, une désorientation temporo-spatiale ou même une sensation de jamais-vu), soit « positifs » et s'apparentent alors à des **illusions mnésiques**. En 2008, Johanson et al. ont repris les descriptions de 262 crises épileptiques partielles accompagnées de sensations subjectives, parmi 56 patients. 36 % des rapports incluaient des « expériences hallucinatoires », parmi lesquels 18 % étaient des « souvenirs mal perçus », comme du **déjà-vu**, une **combinaison de déjà-vu et de préscience**, mais également des « **flashbacks de souvenirs épisodiques** » (Johanson et al., 2008). Selon leur estimation, 7 % de tous les phénomènes mentaux reliés à une crise d'épilepsie partielle incluaient des expériences proches du déjà-vu ou des flash-backs mnésiques.

Les travaux de Penfield en chirurgie éveillée dès les années 30, mais surtout l'avènement de l'électrocorticographie (ECog) et de la stéréoelectroencéphalographie (SEEG) depuis plus de 60 ans, ont permis de reproduire la plupart de ces phénomènes subjectifs par de simples stimulations électriques intra-cérébrales (SEIC) et d'en clarifier certaines bases anatomiques et physiologiques dans les crises d'épilepsie (Selimbeyoglu & Parvizi, 2010). Des hallucinations gustatives et olfactives ont été reproduites par stimulations de l'insula (Mazzola et al., 2017), des illusions visuelles élémentaires (allant de simples points à des formes géométriques plus complexes) et des hallucinations plus complexes préférentiellement par des SEIC du cortex occipital droit (Jonas et al., 2014a), des hallucinations autoscopiques par une SEIC du sillon occipito-pariétal et du cunéus droit



(Jonas et al., 2014b), des illusions d'héautoscopie par SEIC de l'insula (Yu et al., 2018) ou de la jonction temporo-pariétale (Bos et al., 2016), des manifestations émotionnelles par SEIC de l'amygdale (Lanteaume et al., 2007) ou encore des hallucinations orgasmiques avec des électrodes temporales (Bancaud et al., 1970; Surbeck et al., 2013). Ce ne sont que des exemples parmi les nombreux phénomènes subjectifs que peut provoquer l'application directe d'un courant électrique de faible intensité sur les structures cérébrales.

Par leur extrapolation au sujet sain et à d'autres cadres pathologiques, la sémiologie des crises épileptiques et les effets des SEIC sont devenus un modèle d'étude précieux du fonctionnement cérébral, surtout pour des symptômes subjectifs si difficile à reproduire et à isoler en laboratoire. L'observation de patterns variables de réponses électrophysiologiques aux SEIC dans les différentes régions implantées permet de préciser quelles régions sont interconnectées et donc de caractériser les réseaux fonctionnels sous-tendant ces phénomènes (David et al., 2010). La spécificité fonctionnelle, la reproductibilité et l'intérêt clinique de ces SEIC n'est plus à démontrer, pour identifier les liens causaux directs entre des processus neuronaux et des réponses cognitives spécifiques (David et al., 2010; Selimbeyoglu & Parvizi, 2010; Desmurget et al., 2013). L'exemple de leur efficacité pour une cartographie fonctionnelle préopératoire chez des patients atteints de tumeurs cérébrales dans le but de minimiser les déficits post-chirurgicaux est le plus probant (Desmurget et al., 2013). Les SEIC apparaissent particulièrement pertinentes pour l'identification de régions impliquées dans des fonctions motrices, visuelles, sensibles et le langage (Duffau et al., 2005; Roux et al., 2015; Wolfson et al., 2015), aidant à une réduction significative des séquelles post-opératoires.

Mais de telles cartographies fonctionnelles ne sont toujours pas possibles pour la mémoire. Parmi tous les phénomènes subjectifs critiques ou induits par la SEIC, les moins bien compris restent les *phénomènes expérientiels mnésiques*. Leurs corrélats anatomo-fonctionnels, tout comme ceux de la mémoire déclarative à long terme - de l'encodage au rappel de souvenirs - font encore débat. Parcourir la littérature permet de constater la sous-exploitation des phénomènes mnésiques induits par les SEIC, malgré le caractère unique des informations qu'ils apportent à une échelle locale et à l'échelle de réseaux distribués. Dans le champ de la mémoire, les principaux travaux rapportent des données de localisation des SEIC, mais n'explorent pas directement les paramètres électrophysiologiques utilisés, ni spécifiquement les réseaux mis en jeu, ni ne confrontent les effets de ces SEIC avec les modèles théoriques de l'organisation de notre mémoire déclarative.

On est surtout face à une sorte de paradoxe et une certaine ambiguïté dans la contribution de ces phénomènes expérientiels mnésiques aux neurosciences. Si, lorsqu'ils ont été observés chez le sujet épileptique, spontanés ou induits par la SEIC, ils ont d'abord permis d'ancrer dans la réalité des fantasmes millénaires, ils en créent désormais d'autres. Prenons l'exemple du déjà-vu et des réminiscences involontaires, pouvant survenir chez n'importe quel être humain. Historiquement, ils font l'objet d'interprétations fantaisistes depuis l'Antiquité. D'abord rattaché à des dons paranormaux, une influence du Malin ou des souvenirs de vies antérieures, le déjà-vu observé dans la population épileptique, puis après SEIC, a permis de rationaliser son origine aux structures du lobe temporal médial et à un possible dysfonctionnement du système de la familiarité en mémoire de reconnaissance (Spatt, 2002 ; Brown, 2004 ; Bartolomei et al., 2004; Moulin, 2017). Mais si au XXIème siècle les explications mystiques ou paranormales sont (quasiment) mises de côté pour le déjà-vu, ce sont désormais d'autres mythes qui sont alimentés par les phénomènes mnésiques induits par les SEIC : allant de certains neuromythes comme celui d'un cerveau avec une capacité de mémoire illimitée au mythe du transhumanisme. L'induction du déjà-vu ou de réminiscences par la SEIC, porte ouverte sur nos réseaux mnésiques, a largement influencé toute une série d'études tentant d'augmenter les capacités et les performances mnésiques humaines (Suthana & Fried, 2014), alors que nous ne connaissons toujours que partiellement les réseaux de notre mémoire à long terme et encore moins le mécanisme d'action de la neurostimulation électrique, de l'échelle cellulaire à l'échelle cérébrale globale.



Par cette thèse, nous proposons de tenter de mieux comprendre ces phénomènes expérientiels mnésiques, qu'ils soient spontanés ou induits par la SEIC. Ils sont une porte ouverte sur notre mémoire à long terme. Mais leur subjectivité et leur évanescence nécessitent de les isoler dans des modèles d'études particuliers : le patient épileptique car ils y sont répétés ce qui permet de mieux en étudier le contenu, et la SEIC les reproduisant faisant de ces phénomènes expérientiels une interface pour comprendre comment activer artificiellement les réseaux mnésiques.

Nous ne nous focaliserons donc que sur les phénomènes expérientiels mnésiques spontanés ou induits par la SEIC, parmi tout le panel de symptômes subjectifs qui peut être rencontré dans la population épileptique avec pour objectif de répondre à différentes interrogations :

A quoi correspondent-ils exactement ? Quelles informations supplémentaires peut délivrer une étude sémiologique et phénoménologique plus rigoureuse sur le fonctionnement et l'organisation de notre mémoire à long terme ? Comment peut-on les induire et les reproduire par des SEIC ? Quelles informations supplémentaires peut-on extraire de leur étude sur les moyens de moduler nos réseaux mnésiques par la SEIC ?

Nous proposons une exploration de ces phénomènes au travers de deux dimensions :

- Une dimension phénoménologique : l'étude de l'expérience vécue et du « contenu de conscience », de ce que ressent précisément le sujet au cours d'un phénomène expérientiel, sous toutes ses composantes (imagerie mentale, modification de l'état de conscience, émotions). Cette dimension se base sur l'analyse des verbatim et des récits des sujets rapportant ces phénomènes.
- Une dimension électrophysiologique : centrée autour des réseaux cérébraux mis en jeu pendant le phénomène expérientiel, et plus largement pendant tout processus mnésique, activables artificiellement par une stimulation électrique. Cette dimension se base sur l'analyse du signal électroencéphalographique à différentes échelles.

Au XXIème siècle, ces deux dimensions sont obligatoirement intriquées, car nous le verrons, les connaissances et les performances de la seconde nécessitent la plus grande maîtrise de la première.

## Synopsis

Nous illustrerons par le chapitre 1 la fascination qu'exercent les phénomènes expérientiels et la neuromodulation électrique cérébrale dans l'imaginaire collectif. Et nous montrerons qu'il existe plus qu'un lien entre Marcel Proust et Michael Crichton.

Nous tenterons donc dans le chapitre 2 de faire un état des lieux des connaissances scientifiques sur le contenu, la phénoménologie et les classifications nosologiques des phénomènes expérientiels.

Le chapitre 3 a pour but d'illustrer que ces phénomènes expérientiels sont l'une des sources d'inspiration les plus importantes pour les essais visant à moduler les réseaux de la mémoire.

Dans les chapitres 4 et 5, nous exposerons les méthodes actuelles utilisées pour moduler les réseaux de la mémoire par la SEIC et leurs effets supposés. Au sein du chapitre 4, nous résumerons les effets connus ou supposés de la stimulation cérébrale à différentes échelles, de la cellule neuronale aux réseaux cérébraux étendus, en insistant particulièrement sur leur influence sur les oscillations cérébrales. Dans le chapitre 5, nous insisterons sur la très grande hétérogénéité de ces méthodes de SEIC, qui ne fait que souligner leurs insuffisances actuelles.

Enfin dans le chapitre 6; nous verrons que persistent de nombreuses incertitudes et ambiguïtés quant au mécanisme d'action potentiel de ces méthodes de stimulation sur les substrats neuronaux de la mémoire. Ces limites nous renvoient directement au chapitre 2 et aux carences des connaissances phénoménologiques et de l'absence d'une prise en compte suffisante des données de la neuropsychologie cognitive dans les protocoles voulant moduler les réseaux mnésiques

# 1. D'une dimension à l'autre : de la phénoménologie à l'électrophysiologie dans l'art et l'imaginaire collectif

## 1.1. De Proust...

Citer Marcel Proust dans des travaux de neuropsychologie traitant de la mémoire à long terme est un cliché éculé, presque une banalité. Pourtant, je vais céder moi aussi à la facilité car il me paraît inévitable de ne pas partir de ses textes pour introduire les **phénomènes expérientiels** que nous cherchons à explorer.

Si vous n'avez jamais ouvert un volume de « *A la recherche du temps perdu* », Proust vous est familier. Enfin, plus précisément sa madeleine. Une bouchée de ce petit gâteau trempé dans une tasse de thé se révèle brutalement activatrice de nostalgie et catalyseur d'un voyage mental dans le temps pour l'auteur, vers un point spécifique de son enfance : Combray et la maison de sa tante Léonie. Mais il ne s'agit que de l'un des multiples exemples par lesquels Proust, que certains considèrent comme un phénoménologue (van Buuren, 2006), dissèque les états mentaux, émotionnels et physiques, dans lesquels il place un type bien particulier de phénomène expérientiel : **une réminiscence involontaire**.

Parce que, malgré toute sa force métaphorique, la madeleine est un poncif, attardons-nous sur un autre exemple, méconnu mais tout aussi riche :

*« Il me fallut l'accompagner, dans un petit pavillon treillisé de vert, assez semblable aux bureaux d'octroi désaffectés du vieux Paris, et dans lequel étaient depuis peu installés, ce qu'on appelle en Angleterre un lavabo, et en France, par une anglomanie mal informée, des water-closets. Les murs humides et anciens de l'entrée, où je restai à attendre Françoise dégageaient une fraîche odeur de renfermé qui, m'allégeant aussitôt des soucis que venaient de faire naître en moi les paroles de Swann rapportées par Gilberte, me pénétra d'un plaisir non pas de la même espèce que les autres, lesquels nous laissent plus instables, incapables de les retenir, de les posséder, mais au contraire d'un plaisir consistant auquel je pouvais m'étayer, délicieux, paisible, riche d'une vérité durable, inexpliquée et certaine. J'aurais voulu, comme autrefois dans mes promenades du côté de Guermantes, essayer de pénétrer le charme de cette impression qui m'avait saisi et rester immobile à interroger cette émanation vieillotte qui me proposait non de jouir du plaisir qu'elle ne me donnait que par surcroît, mais de descendre dans la réalité qu'elle ne m'avait pas dévoilée. [...] »*

*En rentrant, j'aperçus, je me rappelai brusquement l'image, cachée jusque-là, dont m'avait approché, sans me la laisser voir ni reconnaître, le frais, sentant presque la suie, du pavillon treillagé. Cette image était celle de la petite pièce de mon oncle Adolphe, à Combray, laquelle exhalait en effet le même parfum d'humidité. Mais je ne pus comprendre et je remis à plus tard de chercher pourquoi le rappel d'une image si insignifiante m'avait donné une telle félicité. En attendant, il me sembla que je méritais vraiment le dédain de M. de Norpois ; j'avais préféré jusqu'ici à tous les écrivains celui qu'il appelait un simple « joueur de flûte » et une véritable exaltation m'avait été communiquée, non par quelque idée importante, mais par une odeur de moisi.<sup>1</sup>*

La neuropsychologie contemporaine définit **une réminiscence** comme « le processus ou l'acte volontaire ou involontaire de rappel de souvenirs de soi-même dans le passé. Il peut s'agir du rappel d'épisodes génériques ou particuliers qui peuvent ou non avoir été précédemment oubliés, et qui sont accompagnés par le sentiment que les épisodes rappelés sont des rapports véridiques de l'expérience originelle. Cette recollection de souvenirs autobiographiques peut être privée ou partagée avec d'autres. » (Levine & Bluck, 1997). La madeleine de Proust est devenue une puissante métaphore pour désigner tout phénomène ou objet déclencheur d'une réminiscence **involontaire** : la réactivation d'un souvenir – épisodique dans cet exemple – est ici brutale, inopinée, déclenchée par un stimulus de l'environnement, qu'il soit visuel (un objet, un geste), auditif ou gustatif. Aucun processus de recherche conscient en mémoire n'a été effectué par l'auteur. La madeleine et ces toilettes des Champs-Élysées sont aussi des descriptions riches du processus d'**ecphorie**. L'ecphorie survient quand la recollection d'un événement passé est déclenchée par un stimulus de l'épisode actuel, une image ou une odeur par exemple : l'indice déclenche le rappel en entrant en résonance avec "l'engramme" (ou trace mnésique) initialement encodé (Schacter 1982; Tonegawa et al., 2015 Kitamura et al., 2017; Josselyn et al., 2017). Cette résonance provoque l'expérience consciente d'un souvenir en quelques sorte par une combinaison entre l'engramme et les indices de récupération, elle se fait sur la base de la similarité entre les épisodes stockés en mémoire et l'épisode présent : on parle alors d'**ecphorie synergétique** (Tulving, 1982). L'ecphorie est donc le processus hypothétique qui par interaction entre l'épisode actuel (plus particulièrement un indice de récupération contextuel) et les traces stockées (ou engrammes) aboutirait à la récupération des informations au sein de la mémoire autobiographique épisodique (Tulving et al., 1983). Il s'agit alors d'une composante centrale et indissociable de la mémoire autobiographique épisodique pour un voyage mental dans le temps.

---

<sup>1</sup> A l'ombre des jeunes filles en fleur.

Nous avons tous pu expérimenter l'ecphorie et ce type de réminiscences sur lequel nous n'avons aucun contrôle. Car c'est bel et bien un objet, une partie d'objet, une odeur ou une conjonction fugace de composants de l'environnement, qui activent de manière inattendue et brève nos réseaux mnésiques. Dans l'œuvre de Proust, c'est quasiment toujours l'un des quatre sens qui induit une réminiscence involontaire (van Buuren, 2006): le goût (la madeleine trempée dans le thé), le toucher (le pavé sur lequel Marcel pose le pied lorsqu'il entre dans la cour des Guermantes et qui lui rappellent son voyage à Venise et le quartier du San Marco où il avait trébuché sur deux dalles inégales du baptistère de Saint-Marc), l'odorat (les toilettes des Champs-Élysées dont l'odeur de moisi lui rappelle le cabinet de son oncle Adolphe à Combray) et l'ouïe (c'est le son d'une cuillère qui heurte une assiette et produit par un maître d'hôtel dans la bibliothèque de la Princesse de Guermantes, qui lui renvoie une rangée d'arbres observée lors d'une panne du train en rase campagne, et qu'un employé avait réparée en donnant des coups de marteau).

Mais imaginez que nous puissions obtenir un tout autre contrôle de telles réminiscences, tout en gardant ce caractère involontaire pour la personne chez qui elles émergent. Imaginez que nous puissions maîtriser leur activation, **soudainement mais de manière déterminée**, sans demander un travail mental coûteux de recherche au sujet qui en fera l'expérience. Imaginez que nous puissions activer une réminiscence à la demande, chez n'importe quelle personne sans utiliser ni odeur, ni objet, ni support visuel. Imaginez que cela puisse être possible simplement par l'utilisation d'une télécommande ou d'un algorithme commandant un boîtier induisant une stimulation électrique cérébrale. Par exemple, imaginez que je choisisse les paramètres adaptés de stimulation d'un appareil électronique relié au cerveau de Marcel Proust pour que ce dernier revive en l'espace de quelques secondes le moment où il voit arriver pour la première fois Albertine et sa bande sur la plage de Balbec pendant ses vacances d'été. J'appuie sur la télécommande, la stimulation se déclenche et ...



...Comme une madeleine catalysant l'émergence des images mentales composant ses souvenirs de la maison de Combray, une stimulation électrique a réussi à le faire voyager mentalement vers un certain été de son adolescence, avec la réactivation fugace de multiples détails composant cette scène sur la plage de Balbec à proximité du Grand Hôtel<sup>2</sup>.

### ***Pure science-fiction ?***

Pas vraiment.

En 1934, soit 12 ans après la mort de Proust et le point final du *Temps retrouvé*, Wilder Penfield, un neurochirurgien canadien, fit revivre au cours d'une chirurgie éveillée à l'une de ses patientes épileptiques, alors allongée sur la table d'opération du Royal Victoria Hospital, son accouchement, au moment de l'application d'une stimulation électrique cérébrale directe sur le cortex de son lobe temporal : «... *pour la première fois, au cours d'une intervention sous anesthésie locale, une patiente me dit qu'il lui semblait revivre une expérience antérieure, comme résultat ou plutôt pendant la stimulation du lobe temporal. Elle me dit qu'elle se revoyait comme si elle était en train d'accoucher de son bébé...* » (Penfield & Perot, 1963). Il n'a pas eu besoin de « madeleine », n'a

---

<sup>2</sup> Le Grand Hôtel de Cabourg et sa plage (correspondant au Balbec de Proust).



pas utilisé d'indice olfactif comme l'odeur d'éther si familière du milieu hospitalier, ni d'indice visuel comme une photographie de l'enfant ou de la salle d'accouchement où elle lui a donné naissance. Non, l'élément déclencheur est une stimulation électrique délivrée par une électrode d'un millimètre de diamètre apposée sur le cortex temporal latéral, reliée à un stimulateur Rahm générant un courant dont Penfield augmentait graduellement l'intensité en fonction des réponses cliniques.

Penfield rapportera entre 1934 et 1963, les cas de 40 autres sujets, parmi les 1132 qu'il a opérés, ayant présenté des **phénomènes psychiques** par application d'une stimulation électrique de faible intensité sur une large zone du néocortex temporal, au cours de chirurgies éveillées. Il induira tout un panel de phénomènes expérientiels liés à la mémoire, allant de simples **états de rêve** (comme la patiente GL : « *Something coming to me from somewhere. A dream* ») à des **souvenirs plus élaborés** (comme la patiente MM : « *I had a familiar memory in an office somewhere. I could see the desks I was there and someone was calling to me, a man leaning on a desk with a pencil in his mouth* » ou le patient NC qui réentend la Marche Nuptiale de Mendelsohn). **Penfield ouvre une nouvelle ère: celle de moduler artificiellement et électriquement les substrats neuronaux de notre mémoire.**

Car ces phénomènes se révéleront reproductibles. D'autres équipes, dans les décennies suivantes, les répéteront, mais avec des méthodes de stimulation différentes, dans des environnements moins lourds, en dehors de salles d'opération : au cours d'enregistrement en électrocorticographie, en stéréoelectroencéphalographie pour le bilan préchirurgical d'épilepsies partielles complexes pharmacorésistantes ou lors de stimulations profondes chroniques à visée thérapeutique chez des patients choréiques ou même obèses. La patiente 49 de Weingarten et al. (1977) a ainsi revu quelqu'un s'étrangler avec une sucette dans l'Iowa, le patient 7 de Vignal et al. (2007) s'est revu assis le jour d'un examen surveillé par une femme, la patiente LPM2 de Bartolomei et al. (2003) a réentendu sa mère lui dire d'aller se coucher quand elle venait de voler du papier sulfurisé dans la cuisine deux semaines auparavant, le patient 3 de Gloor et al. (1982) a revu Sidney Poitier dans une veste marron dans une publicité Coca-cola ou encore le patient de Moriarity et al. (2000) a entendu à plusieurs reprises le générique des Pierrafeu.

Si ces phénomènes sont préférentiellement décrits chez des patients épileptiques, des exemples ne manquent pas chez des sujets ne souffrant pas de cette pathologie, et plus précisément de lésions corticales (Hamani et al., 2008), laissant supposer une généralisation possible à n'importe quel être humain. **Ces phénomènes expérientiels induits par les stimulations électriques cérébrales sont ainsi devenus un modèle d'étude précieux des mécanismes sous-tendant les phénomènes expérientiels du sujet sain, comme le déjà-vu, mais aussi plus largement du rappel en mémoire à long terme, notamment en mémoire autobiographique, si difficiles à reproduire en laboratoire.** La

technique de stimulation implique non seulement des informations de localisation et de stéréotaxie cérébrales, mais aussi un enregistrement simultané de l'activité électrique cérébrale, l'EEG intracrânien, avec une haute résolution spatio-temporelle (Lachaux et al., 2003). Elle permet ainsi en quelque sorte *la capture électroencéphalographique* du bref moment correspondant au phénomène expérientiel ou à l'imagerie mentale du souvenir, ce que ne permettent pas une IRM encéphalique fonctionnelle et l'imagerie nucléaire par exemple.

**Surtout, depuis le début du XXIème siècle, ils représentent l'une des sources majeures d'inspiration pour des travaux visant à moduler les réseaux neuronaux de la mémoire par la stimulation électrique cérébrale,** dont l'objectif ultime, sans être toujours avoué, est d'augmenter les capacités mnésiques humaines. On assiste ces dernières années à un nombre croissant d'études testant la stimulation électrique cérébrale pour accroître nos capacités mnésiques. L'enjeu est majeur. L'espoir est de créer des neuroprothèses pour améliorer symptomatiquement les patients souffrant de lésions cérébrales irréversibles, comme les séquelles de traumatismes crâniens (Eapen et al., 2017; Schiff et al., 2002, 2007), ou de maladies neurodégénératives au-delà de toute ressource thérapeutique, dont fait partie la maladie d'Alzheimer (Sankar et al., 2015; Senova et al., 2018; Smith et al., 2012).

## **1.2. A Michael Crichton.**

Il est donc commun et facile de citer Marcel Proust, mais c'est presque inévitable. S'il n'était pas neuroscientifique, il a été un précurseur dans la dissection des phénomènes expérientiels mnésiques. Imaginez l'état d'excitation de Proust s'il avait vécu une époque où il est désormais possible de les reproduire artificiellement.

En revanche, vous êtes peut-être moins familiers de l'histoire *d'Harry Benson – L'Homme Terminal* - que d'une madeleine. Il n'y a au premier abord aucun rapport avec Proust. Il est en effet moins courant de citer les écrits de Michael Crichton en Neuropsychologie. On descend en gamme d'un point de vue littéraire, le trait est grossier et le romancier n'est pas avare d'approximations scientifiques malgré un cursus universitaire médical. Pourtant, il faut voir en cet « *Homme Terminal* » une analyse plutôt visionnaire des avancées des neurosciences, dans le champ bien spécifique de la neuromodulation électrique.

Harry Benson est épileptique. Ses crises épileptiques peuvent le rendre agressif dans leur phase post-critique. Il ne garde aucun souvenir des accès de violence et d'agressivité. Le diagnostic

retenu est celui d'un « *syndrome aigu de levée d'inhibition* » qui fait suite à chaque crise partielle et on évoque une possible zone épileptogène temporale droite. L'épilepsie est pharmacorésistante avec un retentissement significatif sur sa vie quotidienne : la répétition des crises l'expose à des états d'agitation de plus en plus violents et incontrôlables allant jusqu'au crime. Décidé à être libre de crise, il se porte volontaire pour un tout nouveau traitement chirurgical, jusque-là tenté uniquement chez le primate non humain : l'implantation d'électrodes intracérébrales au niveau du lobe temporal droit, reliées à un neurostimulateur implantable, dont la programmation est censée empêcher la survenue de crises d'épilepsie.

*« Nous sommes devant deux problèmes, dit le Dr. Ellis [l'assistant de neurochirurgie qui participera à l'implantation]. Premièrement, dans quelle partie du cerveau faut-il provoquer un choc ? Eh bien nous savons à peu près que c'est dans la région amygdalienne, région postérieure<sup>3</sup> du système limbique. Où, exactement, nous ne le savons pas, mais nous résoudrons ce problème en implantant de nombreuses électrodes dans le cerveau. Nous implanterons demain matin 40 électrodes à M. Benson » [...] Maintenant – deuxième problème – comment prévoir qu'une crise va avoir lieu ? Il faut que nous sachions à quel moment nous devons déclencher notre choc « abortif ». Les mêmes électrodes qui servent à produire le choc nous permettront heureusement de « lire » l'activité électrique cérébrale qui précède la crise. » pp 37-38.*

Des stimulations délivrées dans la zone épileptogène au moment de l'apparition d'une crise ont pour but d'interrompre la crise et d'empêcher cette « levée d'inhibition » post-critique. 24 électrodes seront au final implantées dans ce lobe temporal droit, avec un testing au bloc opératoire afin de retenir les meilleurs contacts à stimuler. Malheureusement, comme on peut s'y attendre dans ce genre littéraire, le style Crichton veut que ça finisse mal. Par un système complexe de feedback et des algorithmes mathématiques peut-être insuffisamment aboutis pour contrôler le stimulateur, l'activité cérébrale de Benson réussit à reprendre le contrôle des stimulations et à les détourner. Nous ne délivrerons pas la fin du roman. Le livre, paru en 1972, traite des dangers de la prise de contrôle du cerveau humain par l'électronique et est rangé au rayon science-fiction.

### ***Mais est-ce vraiment de la science-fiction ?***

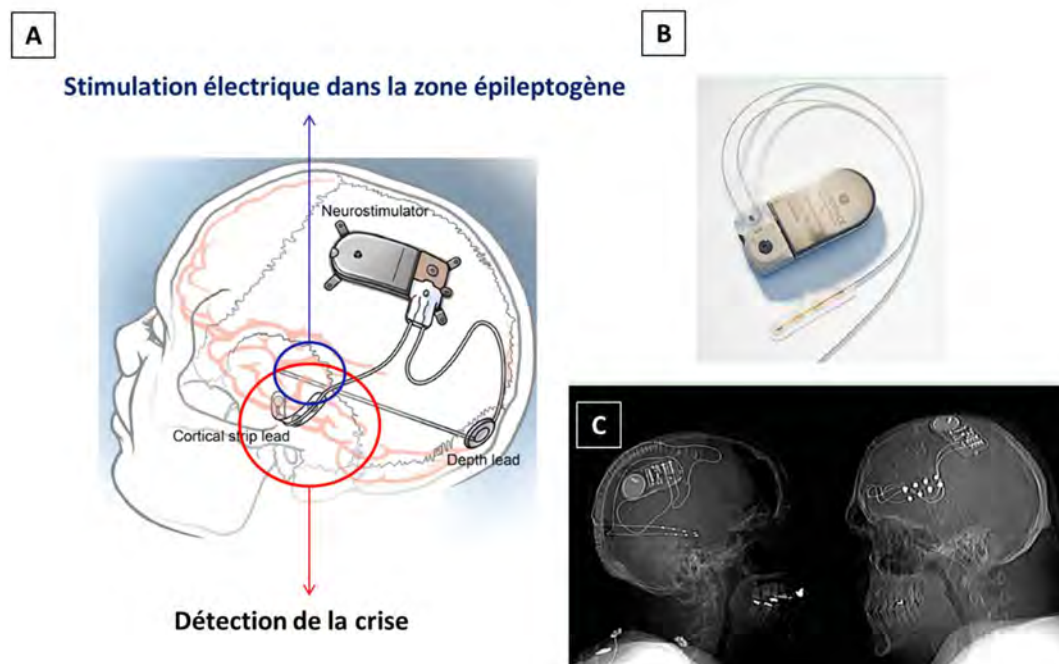
Eh bien, plus tout-à-fait.

---

<sup>3</sup> Citation à la lettre du texte original soulignant, malgré ses vertus anticipatrices, quelques approximations scientifiques

La technique utilisée pour Benson rappelle très fortement la *closed-loop stimulation* (*stimulation en boucle fermée*, encore appelée *responsive neurostimulation*) devenue un traitement chirurgical de routine approuvée par la FDA pour le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante ne pouvant bénéficier d'une exérèse chirurgicale (Morrell, 2011; Sprengers et al., 2014; Sun & Morrell, 2014; Sun et al., 2008). Comme pour Harry Benson, un neurostimulateur implantable sous cutané (sous le scalp ou sous la peau du thorax, le système RNS©) permet de délivrer une stimulation électrique en réponse à la détection d'une crise épileptique par un enregistrement électrocorticographique. Parallèlement, des études de plus en plus nombreuses proposent des SEIC pour modifier et moduler les boucles motrices (Benabid, 2003; Benabid et al., 2009), les boucles de la récompense ou de la motivation pour traiter la dépression et peut-être un jour la toxicomanie (Rouaud et al., 2010; Schlaepfer et al., 2014). Des neuroprothèses et différents modèles d'interfaces cerveau-machine sont testés pour la rééducation motrice (Tsu et al., 2015) : des microélectrodes intra-corticales appliquées sur le cortex moteur et reliées à un membre prothétique ont par exemple permis à un homme tétraplégique de 52 ans de prendre le contrôle de ce bras artificiel et de réaliser des mouvements de préhension (Collinger et al., 2013). A ce jour, on estime à plus de 100 000 le nombre de personnes qui ont bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde à visée thérapeutique, toute pathologie confondue (Lévêque & Cabut, 2017). Et l'une des dernières frontières semble désormais accessible : la mémoire serait elle aussi influençable par la stimulation électrique (Suthana & Fried, 2014), en particulier par la *closed loop stimulation* où la stimulation s'adapte en temps réel à l'état cérébral (Ezzyat et al., 2016, 2018; Hampson et al., 2018).

Certes la *closed-loop stimulation* (le système RNS©) proposée dans l'épilepsie comprend l'implantation de seulement 2 électrodes de 4 contacts chacune (une macroélectrode profonde et un strip ou une grille sous-durale, **Figure 1**). Mais le chiffre de 24 électrodes chez Benson n'est pas si aberrant quand on sait que les SEEG peuvent parfois nécessiter l'implantation d'une quinzaine d'électrodes dans la phase préchirurgicale de certaines épilepsies pharmacorésistantes (Isnard et al., 2018) .



**Figure 1 : Système de closed-loop stimulation pour le traitement de l'épilepsie (Responsive Neurostimulation).**  
 Un neurostimulateur implantable sous cutané (sous le scalp, le système RNS©) permet de délivrer une stimulation électrique par le biais d'une macroélectrode profonde implantée en zone épileptogène, en réponse à la détection d'une crise épileptique par un enregistrement électrocorticographique à l'aide d'un strip sous-dural. (Morrell et al., 2011).

Là où le roman d'anticipation de Michael Crichton est sûrement le plus pertinent, c'est dans sa façon de traiter l'utilisation de la SEIC malgré toute la part d'inconnu qui l'accompagne encore et donc de potentielles conséquences non maîtrisées. Au moment où les équipes neurochirurgicale et neuropsychiatrique décident d'implanter Benson, elles ne connaissent pas les effets précis de la neuromodulation sur le tissu cérébral. Eh bien, c'est toujours un peu le cas en 2018 : on ne maîtrise ni les effets neuronaux des SEIC à l'échelle neuronale comme à plus large échelle entre différentes régions cérébrales, ni les ajustements qui les rendent plus efficaces. Car s'il existe un véritable engouement pour la neuromodulation électrique, les études se font, nous le verrons en détail, sans maîtrise des paramètres optimaux de stimulation, sans certitude sur la meilleure cible à stimuler et surtout sans connaissance précise des effets neuronaux à une échelle locale comme globale. Les paramètres choisis varient d'une étude à l'autre, ne se basent que sur des données empiriques et peu nombreuses. Les effets peuvent même être contradictoires entre les diverses publications. Ces incertitudes sont valables pour tous les champs de la neuromodulation électrique, de la dépression à la maladie de Parkinson, et tout particulièrement pour la mémoire.



Certes, les SEIC délivrées de nos jours n'atteignent pas le volume et l'échelle de celles du roman de Michael Crichton. Elles ne sont pour certaines appliquées que de manière transitoire, pour d'autres de manière continue mais à faible intensité, sur une petite zone cérébrale et dans le cadre d'essais cliniques pour la plupart.

Plutôt que d'être délétères pour le tissu cérébral, leur principal risque est d'être nulles, sans effet clinique visible ou alors d'avoir une action très limitée. C'est sûrement le problème essentiel actuellement, avec pour conséquence des fautes d'interprétation couramment commises en pratique clinique courante et en recherche neuroscientifique. Les SEIC « nulles » avec absence d'effet perdent tout pouvoir informatif, parce que les dynamiques neuronales qu'elles sont censées modifier artificiellement ne parviennent pas à influencer le comportement. Cela ne fournit pour autant pas de preuve de la présence ou de l'absence d'un code neural dans la région cible pour le comportement étudié (Jazayeri & Afraz, 2017; Mandonnet et al., 2010). Si l'induction de souvenirs ou d'autres phénomènes expérientiels semble reproductible depuis Penfield, elle n'est toujours pas prédictible. Les exemples de réminiscences induites par les SEIC sont rares. Nous ne maîtrisons ni les effets ni les paramètres optimaux pour l'activation de nos réseaux mnésiques.

Alors comme dans *l'Homme Terminal* avec la neuromodulation de l'épilepsie, n'est-on pas un peu en train de faire n'importe quoi avec la neuromodulation de la mémoire ? Ne stimule-t-on pas un peu n'importe comment, sur la base de résultats insuffisants ?

Suivons dans la suite de cette introduction le même cheminement que nous offre la chronologie littéraire du dernier siècle - des analyses phénoménologiques de Proust à celles de la médecine-fiction de Crichton - pour comprendre les enjeux scientifiques d'une meilleure compréhension des phénomènes expérientiels.

Une première dimension qu'il est nécessaire d'explorer est une analyse de *l'expérience* en elle-même, c'est-à-dire sa phénoménologie. Ces phénomènes expérientiels pouvant être induits électriquement, ils sont à l'interface entre cette dimension phénoménologique et une seconde dimension, cette fois-ci électrophysiologique, dans laquelle la stimulation électrique apparaît capable d'activer nos réseaux mnésiques. Les phénomènes expérientiels étant alors supportés par des modifications de l'électrophysiologie cérébrale dépendant des SEIC, ils deviennent un modèle pour comprendre comment moduler ces réseaux de la mémoire.

## 2. La dimension phénoménologique : état des lieux de la littérature scientifique

Les crises épileptiques avec sémiologie psychique sont rapportées depuis longtemps, puisqu'un médecin de Cordoue du X<sup>ème</sup> siècle, Abulcassis, rapportait que l'un de ses patients épileptiques voyait « *une femme noire vêtue d'un habit de cuir venir à lui avant de perdre connaissance* » (Penfield, 1963). Il faut toutefois attendre le XIX<sup>ème</sup> siècle pour une intégration progressive de ces **symptômes psychiques** dans des cadres nosologiques précis de la sémiologie épileptique. Les écrits de Théodore Herpin (1867) sont les premiers dans lesquels on retrouve l'idée de « rappel » et donc de remémoration dans les symptômes de certaines crises comitiales. « *Une jeune personne d'un esprit très observateur racontait ainsi le début de ses attaques : " Je suis prise, sans cause, d'une tristesse subite, et à l'instant même mes yeux restent fixes sur un objet et ma pensée sur une idée qui me rappelle l'image très nette d'un ancien rêve; l'idée fixe m'absorbe tellement que, quoique je regarde toujours vers le même point, je ne vois plus l'objet. "* » Il n'a malgré tout jamais approfondi la phénoménologie de ces « **perturbations intellectuelles** » et leurs liens avec la mémoire du sujet. Ce sont les travaux de John Hughlings Jackson (1880), quelques années plus tard, qui posèrent les bases cliniques et anatomiques de ces phénomènes paroxystiques. « *La variété d'épilepsie que je vais maintenant considérer, connue sous le terme **d'aura intellectuelle**, mais que je préfère appeler « **dreamy-state** » est un état mental hautement élaboré, ou « volumineux » état mental. Cet état peut ressembler à ce qui peut être occasionnellement vécu par tout le monde, le sentiment de réminiscence décrit par Dickens et beaucoup d'autres... Très souvent le patient est sûr de quelque pensée, mais ne peut la rapporter. Il s'agit d'ailleurs d'une vision élaborée très précise...* ».

A partir de ces observations cliniques, Hughlings Jackson regroupera sous le terme de dreamy-state ces **perturbations de la conscience** par lesquelles débutent certaines crises partielles. Le « **dreamy-state** » ou « **état de rêve** » inclue deux altérations possibles de la mémoire : le sentiment de réminiscence (un intense sentiment de familiarité visuelle, dans lequel le sujet a l'impression que la situation actuelle est la répétition d'une situation antérieurement vécue), les hallucinations visuelles élaborées de scènes ("vivid hallucination of scenes") dans lesquelles le sujet revoit une expérience passée, et perçoit certains sentiments d'étrangeté (comme la sensation épigastrique). Il distingue clairement le dreamy-state des hallucinations et illusions visuelles ou auditives élémentaires qui ne sont que des « **préludes visuels ou auditifs** » et qui représentent « *un état beaucoup moins élaboré que le dreamy-state* ». Surtout, il souligne l'état de conscience très particulier de ces « auras » : le sujet

reste conscient de son environnement présent tout en reconnaissant le caractère fictif de « l'hallucination » ou de la « recollection » qui absorbe la plus grande partie de son attention, à la façon d'une « **diplopie mentale** ».

Mais si le mot **dreamy-state** est encore largement utilisé de nos jours en pratique clinique, il n'apparaît plus consensuel, est réducteur, témoigne des difficultés de définition des phénomènes mnésiques et de confusions entre différentes expériences vécues par les sujets.

## 2.1. Des confusions entre phénomènes expérientiels et la nécessité de clarifications

### 2.1.1. Un terme générique : les phénomènes expérientiels

Les quelques paragraphes précédents offrent déjà un aperçu du panel de mots ou d'expressions existants pour nommer ces illusions et phénomènes mnésiques.

Le terme **phénomènes expérientiels** n'est qu'un terme générique permettant de s'affranchir de la multiplicité des mots qui ont été proposés pour décrire ces phénomènes subjectifs. Ce terme est employé dans un sens large et regroupe différents types **d'états mentaux transitoires, d'illusions mnésiques et sensorielles**, tous subjectifs, mais qui s'avèrent différents phénoménologiquement. Ils peuvent survenir spontanément chez le sujet sain, pendant une crise épileptique ou après une stimulation électrique cérébrale que le sujet soit épileptique ou non.

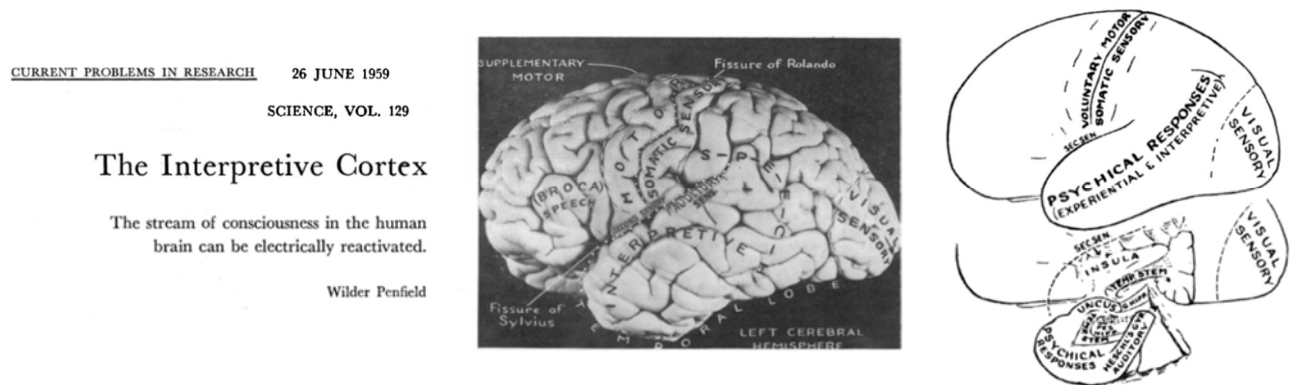
Penfield (Penfield, 1958) a été le premier à utiliser le mot **expérientiel**. Selon lui, les « **flashbacks expérientiels** » renvoyaient initialement à des « reproductions<sup>4</sup> aléatoires d'une séquence consciente appartenant au passé du patient » (*"random reenactment of a conscious sequence from the patient's past"*). On comprend donc qu'il s'agit de souvenirs du patient, évoqués involontairement et de manière aléatoire. Ils devaient être distingués des « **illusions interprétatives** » qui correspondaient à « une altération de la perception du présent » comme les illusions auditives, les illusions visuelles, les illusions émotionnelles (peur, tristesse) ou encore les illusions de comparaison (sensations d'étrangeté, de familiarité ou de déréalisation), ces dernières devant elles-mêmes ne pas être

---

<sup>4</sup> Il est ici important de faire la distinction entre reproduction et reconstruction. Penfield considère les réminiscences comme un « replay » d'une expérience antérieure.



confondues avec des « **interpretive signaling** » qui sont « *des interprétations soudaines de l'expérience présente, comme étant familière, étrange ou angoissante, ou une sensation d'éloignement* ».



**Figure 2 : Le cortex «interprétatif» selon Penfield. Représentations des zones corticales dont les SEIC induisent des phénomènes expérientiels.**

*Vue et représentation schématique de la cartographie du lobe temporal gauche (Penfield, 1959).*

Gloor réunira tous ces phénomènes sous un seul terme : « **phénomènes expérientiels** » (Gloor et al., 1982; Gloor, 1990;). Ce terme est générique et manque de précision en soi, mais il a l'avantage de ne pas être équivoque. C'est cette définition de Gloor que nous utiliserons tout au long de cette thèse et de nos différentes études :

*“Typically experiential phenomena, when fully expressed, create in the patient's mind experiences, usually from his personal past, that have a compelling immediacy similar to or sometimes even more vivid than those occurring in real life. It is this quality of being like a real life experience which justifies the term 'experiential' and its extension to phenomena which Penfield called 'interpretive'. Experiential phenomena are, however, not universal features of temporal lobe seizures and their complexity varies from case to case. They typically combine elements of perception, memory and affect. This distinction is somewhat artificial for, as in real life, often all these three features are encompassed in a unified subjective experience. Sometimes, however, only perceptual, mnemonic or affective fragments may be evoked in isolation.”*

### **2.1.2. Un noyau historique : le déjà-vu**

Le « noyau historique » des phénomènes expérientiels reste **le déjà-vu**. Défini comme un état mental transitoire dans lequel une situation objectivement nouvelle est ressentie comme

subjectivement familière (« *n'importe quelle sensation subjective inappropriée d'une expérience présente avec un passé indéfini* » (Neppe, 1983a, 1983b), deux siècles d'errance ont été nécessaires avant de retenir ce mot français, désormais transnational, et avant d'aboutir à une définition consensuelle au sein de la communauté scientifique.

Les notions d'illusions et d'erreurs étaient déjà présentes dans certaines dénominations anciennes, mais les termes employés variaient selon les auteurs. En prenant le modèle de la population épileptique, Théodore Herpin (1867) a d'abord évoqué **des perturbations de l'intelligence, avec ou sans hallucination**. « *Pour dix patients le début consistait en des perturbations de l'intelligence, avec ou sans hallucinations. Des exemples peuvent seuls donner une idée juste de ces aberrations ; une malade d'un esprit très distingué nous disait: "[...] C'est un état des plus pénibles ; il me semble qu'une partie de mon intelligence assiste à l'égarement de l'autre. "* ». Ribot parlait de **fausse mémoire** (Ribot, les maladies de la mémoire) « *Elle [l'illusion provoquée par la fausse mémoire] consiste à croire qu'un état nouveau en réalité a été antérieurement éprouvé, en sorte que lorsqu'il se produit pour la première fois, il paraît une répétition* ».

Le mot **déjà-vu** n'était pas encore utilisé. Bien que le terme fût forgé en 1876 par le médecin français Emile Boirac, dans la fin du XIXème siècle et dans la première moitié du XXème siècle, une variété d'autres termes, dans différentes langues, comme en Français, continuera d'être utilisée pour décrire le déjà-vu : **fausse reconnaissance, paramnésie, sensation de préexistence, sensation de présience**... Dans leurs livres respectifs dédiés au phénomène, Brown et Moulin en listent la plupart (Brown, 2004 ; Moulin, 2017). Cette multitude de mots laisse transparaître une véritable confusion et des incertitudes scientifiques quant au contenu et aux mécanismes de l'ensemble des phénomènes expérientielles, malheureusement toujours présentes et multifactorielles :

- On mélange tout d'abord des entités différentes phénoménologiquement,
- On utilise des termes étymologiquement flous ou inappropriés,
- Le vocabulaire choisi est commun avec le champ sémantique du paranormal, ce qui ne fait qu'alimenter l'imaginaire collectif et des théories irrationnelles pour en expliquer l'origine.

### 2.1.3. Un mélange entre des entités phénoménologiquement différentes

« *L'étrange était sa force endormie et le souvenir en lui de ceux qui étaient morts de ses mains. Il n'y pensait guère, on écarte les images pénibles d'un temps révolu que rien ne contraint à reparaitre : elles passent insensiblement au rang des rêves, à l'incertitude des rêves anciens, avec leur impression*

*de déjà vu, de déjà rêvé. Aurélien n'était pas très sûr, par exemple, de certains épisodes de son enfance, des disputes entre son père et sa mère dans cet appartement de la rue de Courcelles [...] De nombreuses choses de son enfance avaient le vague et l'incertitude des songes, peut-être même est-ce beaucoup dire : il avait gardé plus vivement la mémoire de certains épisodes que de sang-froid il était certain d'avoir rêvés... par exemple que des cambrioleurs se fussent habituellement introduits dans sa chambre d'enfant, par le balcon, avec des craquements de parquet chaque nuit, et ce battement de cœur qu'il devait retrouver plus tard couché dans les fils de fer cisaillés, aux Eparges », Aurélien – Aragon (p.48, chap. IV).*

A l'image de cet extrait d'*Aurélien*, le déjà-vu est régulièrement amalgamé avec tous les autres phénomènes expérientiels. Ici, le terme est confondu avec le déjà-rêvé ou des souvenirs de l'enfance du personnage. Il est fréquent d'entendre ou de voir utiliser le terme déjà-vécu pour déjà-vu ou vice-versa, sans distinction, aussi bien dans l'art, le domaine public que le champ scientifique. Les cliniciens ont ainsi recours à une multitude de termes différents sans pour autant y attribuer une sémiologie spécifique : **« déjà-vu »**, **« aura intellectuelle »**, **« sentiment d'étrangeté »**, **« vivid memories »**, **« déjà-vécu »**, **« dreamy-state »**, **« hallucinations of topographic scenes »**, **« réminiscence de souvenirs »**, **« hallucinations »**, **« déjà expériences »**, **« phénomènes expérientiels »** etc. Pour autant, peut-on vraiment considérer ces termes comme synonymes ?

L'exemple du déjà-rêvé est démonstratif. Aucune étude scientifique ne s'est vraiment focalisée sur le déjà-rêvé, très probablement en grande partie parce que le déjà-rêvé a toujours été confondu avec le déjà-vu. Cette confusion entre le rêve et le déjà-vu a une longue histoire et dépasse les champs de la neuropsychologie ou des neurosciences. On la retrouve dans la littérature non scientifique, comme dans cet extrait du roman d'Aragon, mais également en philosophie : *« Ce même mécanisme explique pourquoi on peut se souvenir sans reconnaître qu'on se souvient et en éprouvant le sentiment de nouveauté ; c'est qu'alors la duplicité normale des images est abolie et on n'en voit qu'une quand il en faudrait voir deux. C'est l'inverse des cas de fausse mémoire, où l'unité normale des images est abolie au profit d'une duplicité anormale. Parfois enfin le sentiment de familiarité et de reconnaissance produit par une impression nouvelle vient de ce que nous avons rêvé des choses analogues. Du monde de nos rêves nous arrivent parfois, dit M. James Sully, comme de brusques éclairs qui passent au milieu de nos sensations présentes, et ces éclairs sont trop rapides pour que nous reconnaissons la région d'où ils viennent. »* (Fouillé, La Revue des Deux Mondes, 1885). D'autres philosophes postulaient que les rêves fournissaient des souvenirs fragmentaires dupliqués et reproduits dans le déjà-vu (Brown pour revue). En psychanalyse, la sensation de déjà-vu a pu être expliquée comme le souvenir d'un fantasme inconscient ou une rêverie éveillée (Ferenczi, 1955). Les deux termes, déjà-vu et déjà-rêvé,

peuvent mêmes à l'extrême tout simplement considérés comme synonymes (Funkhouser & Schredl, 2010). Néanmoins peut-on vraiment considérer qu'ils ont la même signification ?

#### 2.1.4. Des termes étymologiquement flous

L'utilisation de termes étymologiquement flous ou inappropriés renforce cette confusion. La meilleure illustration reste le **dreamy-state**. Hughlings Jackson en 1888 a choisi de regrouper les phénomènes expérientiels de l'épilepsie du lobe temporal sous ce terme, « **dreamy-state** » ou « **état de rêve** » (Hughlings Jackson, 1888; Hogan & Kaiboriboon, 2003;). Pourtant, il ne se réfère jamais à des réminiscences de rêves spécifiques et traite peu de la notion générale de rêve. Le **dreamy-state** peut regrouper les notions de **réminiscences** ou **de déjà-vu** mais sans rapport avec un rêve. Son patient le plus célèbre reste le Dr. Z., lui-même médecin qui décrivait très précisément ses crises (1898). Dans un court extrait de ses propos que nous propose justement Hughlings Jackson pour illustrer le dreamy-state, le Dr. Z. ne fait pas précisément mention de l'impression de rêver ou d'une quelconque similitude avec un rêve : *« J'ai d'abord noté des symptômes que j'ai appris à décrire comme étant du « petit mal » alors que je vivais à l'université en 1871. [...] J'attendais un camarade au pied d'un escalier en plein air. Je regardais sans but précis autour de moi, voyais les gens passés quand soudain, mon attention fut absorbée par mon propre état mental, par ce qui m'a semblé être une recollection vivide et inattendue, de quoi ? Je ne sais pas. Mon ami me trouva une ou deux minutes plus tard, paraissant plutôt pale et lointain, me sentant perplexe et stupide sur le moment. [...] Dans la majorité des cas, le trait central de ces états est mental consiste en un sentiment de recollection, c'est-à-dire de réaliser que ce qui occupe mon attention est quelque chose qui l'a déjà occupée antérieurement, et donc familier, mais qui a été oublié pour un temps, et est maintenant en train de resurgir avec un léger sentiment de satisfaction comme si je l'avais beaucoup cherché. Ma mémoire en temps normal n'est pas très bonne, mais un tel sentiment soudain de recollection, souvent beaucoup plus atténué, est banal pour moi. [...] La recollection démarre toujours par la voix d'une autre personne ou par la mienne verbalisée mentalement [...] et je pense que dans de tels états anormaux je verbalise une phrase du genre « Oh oui je vois » « Bien sûr, je me souviens ».*

Malheureusement, malgré toutes ses ambiguïtés, « **dreamy-state** » reste le mot utilisé en pratique clinique courante, en particulier dans la sphère épileptologique, sans renvoyer obligatoirement à des phénomènes ayant un quelconque lien avec le rêve (Vignal et al., 2007). Il faut attendre une littérature très récente pour trouver des tentatives de clarification.

### 2.1.5. Un vocabulaire commun avec le paranormal

Au-delà d'un mélange des termes malgré une phénoménologie différente, un vocabulaire choisi pour définir les phénomènes expérientiels commun avec le champ sémantique du paranormal, ne fait qu'alimenter l'imaginaire collectif et renforcer les amalgames.

La représentation du déjà-vu a évolué au fil du temps mais il a longtemps été assimilé à un phénomène paranormal, à un don de voyance, à une preuve de réincarnation en étant la trace mnésique d'une vie antérieure (Brown, 2004). Saint Augustin l'attribuait au démon venant le tenter avec des idées de vie antérieure. Ferenczi, un psychanalyste disciple de Freud, racontait par exemple que l'une de ses patientes interprétait ses impressions de déjà-vu comme des souvenirs antérieurs de sa vie de crapaud (Ferenczi, 1955). Les impressions de déjà-vu ont donc pu être interprétées comme des preuves de métempsychose et comme des réminiscences de vies passées. Au-delà d'une interprétation fantastique, on peut là-encore y entrevoir un amalgame entre la simple sensation de familiarité et celle de souvenir.

Dans une vaste déclinaison du déjà-vu en 35 « sous-types », Neppe isole **le déjà-ésotérique** (*« It is often psychotic describing the unusual, sometimes idiosyncratic special referential experiences sometimes reflected in the schizophrenic spectrum »*), **le déjà-paradoxe** (*« This reflects how the exact déjà differentness feels familiar. This emphasizes the phenomenological derealization, common in TLE déjà vu.»*) ou encore **le déjà-préssenti**, **le déjà-rétrosenti**, **le déjà-après** (Neppe, 2015). La phénoménologie de tels sous-types est difficile à comprendre, tout comme le rationnel et l'utilité de telles déclinaisons qui ne viennent qu'alimenter les thèses surréalistes explicitant les phénomènes expérientiels.

L'ambiguïté sur un substratum irrationnel réside parfois dans le sens propre du terme. Prenons l'exemple de la **préscience**. La préscience se définit comme une "précognition" ou la connaissance des événements avant qu'ils arrivent. Terme volontiers repris et source d'inspiration en science-fiction ou dans la religion (la Bible traitant de prédestination ou de prédétermination de la part de Dieu). La préscience souffre d'un trop petit nombre de travaux scientifiques qui lui sont spécifiquement dédiés, et donc de preuves rationnelles restreintes étayant ses corrélats biologiques. Malgré des citations dans plusieurs études traitant de la sémiologie de crises épileptiques cautionnant donc une illusion mnésique bien réelle, elle n'est que vaguement citée comme appartenant au cortège sémiologique des crises temporelles et reste perdue au milieu des autres phénomènes expérientiels. Certains auteurs

intègrent, donc fusionnent, la présience dans la définition même de déjà-vu, en faisant une caractéristique du déjà-vu (Sno & Linszen, 1990), alors que d'autres suggèrent qu'il pourrait être pertinent de bien distinguer les deux (Brown, 2004). **Le déjà-rêvé** renvoient également à certains fantasmes : l'intrication entre précognition, déjà-vu et déjà-rêvé devient maximale dans le mysticisme. Des interprétations mystiques comme celles proposées par les lectures du médium Edgar Cayce<sup>5</sup> diffusées sur internet font du déjà-vu un déjà-rêvé et un rêve prémonitoire oublié.

La place du sentiment de présience par rapport au déjà-vu reste énigmatique. S'agit-il d'une entité théorique à part entière à dissocier complètement des autres phénomènes expérientiels ? S'agit-il d'une entité indissociable du déjà-vu ? S'agit-il d'une caractéristique propre au déjà-vécu et donc un élément distinct du déjà-vu ? Ses substrats neuronaux restent encore largement inconnus. Certains auteurs ont intégré la présience dans la définition de déjà-vu (Sno, 2000), alors que d'autres suggèrent qu'il être plutôt pertinent de dissocier les deux (Brown, 2004, pour une brève revue). Chez notre patiente, il reste difficile de conclure si la présience est (1) une entité théorique ou (2) si elle n'est pas une entité propre mais une caractéristique liée au déjà-vu ou au déjà-vécu.

(1) Sadler et Rahey (2004) considèrent que la présience devait être distinguée du déjà-vu, puisque les 4 patients qu'ils ont décrits faisaient clairement la distinction entre ces deux phénomènes. Mais ces auteurs ne rapportent que peu de preuves anatomiques, pas de verbatim détaillé et peu d'arguments physiopathologiques, ce qui ne permet pas de certifier que le déjà-vu et la présience sont des phénomènes reliés ou complètement séparés.

(2) Cette idée d'une proximité est envisagée sous deux points de vue, deux nuances dans la littérature. (i) Le déjà-vu est indissociable de la présience. Certains en font alors une caractéristique propre du déjà-vu (Sno, 2000), voire expliquent même à l'extrême le déjà-vu comme une illusion de prédiction (Cleary & Claxton, 2018). Très récemment, les résultats d'une tâche cognitive d'évolution dans un environnement virtuel afin de mesurer la sensation de précognition lors de déjà-vus « artificiels » induits par la tâche, aboutissent à la conclusion que la présience ne semble pas être une entité dissociée de cette impression de familiarité (Cleary & Claxton, 2018). (ii) D'autres conceptions théoriques font de la présience une caractéristique qui permet de différencier les déjà-expériences : le déjà-vu est dénué de sentiment de présience tandis que le déjà-vécu l'intègre, en parallèle d'un contenu émotionnel et contextuel (Illman et al., 2012). Selon cette dernière définition, la présience

---

<sup>5</sup> Edgar Cayce's Association for Research and Enlightenment, <https://www.edgarcayce.org/the-readings/esp-psychic-phenomena>.

rejoint la notion de voyage mental dans le temps (indissociable de la recollection et appartenant au déjà-vécu), mais dans ce cas la voyage est tourné vers le futur.

## 2.2. Les phénomènes expérientiels : un modèle d'étude de la mémoire à long terme

Une analyse précise de la sémiologie des phénomènes expérientiels pour une distinction de leurs différents sous-types et des définitions claires sont pourtant primordiales s'ils sont envisagés comme modèle d'étude de la mémoire à long terme. Leur fugacité et leur subjectivité sont des caractéristiques indissociables du processus de rappel mnésique en mémoire déclarative, rendant ce dernier et les états cérébraux qui le sous-tendent très difficiles à isoler par une tâche mnésique en laboratoire. La survenue des phénomènes expérientiels au cours de crises épileptiques spontanées (Johanson et al., 2008) ou la possibilité de les reproduire par des stimulations électriques cérébrales en font donc un outil précieux d'étude de la mémoire à long terme, en parallèle des autres techniques d'explorations de cette mémoire comme les modèles lésionnels et pathologiques (Milner et al., 1968; Vargha-khadem et al., 1997; Barbeau et al., 2005b; Corkin, 2002) ou les études en IRM fonctionnelle (Svoboda et al., 2006).

Les confusions et amalgames autour de ces phénomènes soulignent la nécessité d'une clarification et la mise au point d'une classification univoque et surtout fonctionnelle en adéquation avec les connaissances acquises dans d'autres domaines de la psychologie et de la neurologie sur la mémoire.

### 2.2.1. La pertinence d'une classification fonctionnelle des phénomènes expérientiels

Parce qu'étymologiquement le déjà-vu peut être considéré comme réducteur et limité à l'expérience sensorielle de la vision, Neppe propose une déclinaison de **déjà-expériences** en 35 phénomènes différents (Neppe, 2015). Parmi ce panel, sont proposés le **déjà-entendu**, le **déjà-lu**, le **déjà-touché** ou encore le **déjà-gouté**. Cette déclinaison veut apporter des précisions supplémentaires pour définir le contenu ou les sensations inhérentes à l'expérience. Pourtant, une telle déclinaison se révèle non fonctionnelle et n'a que peu d'intérêt. Ce qui est appelé « déjà-vu » est une expérience qui englobe une situation dans son intégralité et les différentes modalités sensorielles qui la composent.

Ces subdivisions font référence au même processus, à une même phénoménologie et ne viennent distinguer que la modalité sensorielle la plus intense ou qui se rapporterait à un élément déclencheur de l'environnement (Moulin, 2017). La description de déjà-vu chez un cas de sujet aveugle congénital que suggérer l'absence de pertinence nosologique d'une telle déclinaison (O'Connor & Moulin, 2006), ce phénomène expérientiel n'étant pas purement visuel, même si la vision est la modalité prédominante.

Cette subdivision devient conceptuellement fautive si l'on se réfère aux théories modernes de la mémoire humaine : la mémoire humaine n'est pas séparée en systèmes mnésiques différant uniquement par leur **modalité ou leur contenu**, mais aussi par la **durée de rétention de l'information** (mémoire à court terme/mémoire à long terme), par le **type de rappel et l'état de conscience** dans lequel se trouve le sujet pour ce rappel (Tulving, 1985 ; Moulin, 2017).

Le type de rappel renvoie à une dissociation : le *rappel* à proprement parler (correspondant à la remémoration spontanée d'un souvenir) et la *reconnaissance* (définie comme le jugement qu'un objet ou un stimulus a déjà été perçu antérieurement) (Anderson & Bower, 1972). Au sein de cette **mémoire de reconnaissance**, les processus permettant à un individu de décider s'il a déjà perçu antérieurement un stimulus sont la **recollection** (ou remémoration, processus long de récupération consciente d'un fait antérieurement encodé, avec les détails contextuels liés à l'encodage) et la **familiarité** (processus rapide, automatique, correspondant au sentiment de reconnaissance de l'item décontextualisé) (Mandler, 1980). Ces deux types de récupération d'une information en mémoire de reconnaissance font appel à deux états de conscience bien distincts : un état de conscience auto-noétique pour la recollection ou la remémoration (capacité de prendre conscience de son existence, permettant un voyage mental dans le temps) et noétique (capacité de **prendre conscience** de faits, de connaissances) pour la familiarité (Markowitsch & Staniloiu, 2011; Metcalfe & Son, 2012; Piolino et al., 2006; Tulving, 1985).

Par conséquent, s'il est possible de considérer différentes formes de phénomènes expérientiels, cette distinction devient pertinente si elle suppose des processus neurologiques et des substrats neurobiologiques différents. Cette subdivision existe alors en termes d'intensité, de durée, de contenu émotionnel et d'état de conscience.

Moulin et ses collaborateurs (Illman et al., 2012; Moulin, 2017) ont donc proposé une classification très fonctionnelle des phénomènes expérientiels, actualisée sur les connaissances acquises sur la mémoire de reconnaissance et les systèmes de familiarité et recollection (**Figure 3**).



TABLE 2: A preliminary classification of déjà vu, déjà vécu, and involuntary memories.

	Déjà vu	Déjà vécu	Involuntary memories
Feelings			
Familiarity	•	•	•
Prescience		•	
Mental time travel		•	•
Characterisation	"Prior occurrence"	"Prior experience"	"Prior episode"
Content			
Emotion		•	•
Visual images			•
Source or context		•	•
Narrative-like coherence			•
A defined past			•
Recall	None	Partial	Complete
Time course	Shorter	Longer	—

Note: we would see that all these experiences should share these same characteristics; they would all be experienced involuntarily and they will all be relatively brief mental phenomena.

Figure 3 : Classification fonctionnelle des déjà-expériences et réminiscences involontaires (Illman et al., 2012).

Ils regroupent sous le terme **déjà-expériences** : l'ensemble des phénomènes pour lesquels aucune information n'est retrouvée en mémoire. Les déjà-expériences n'intègrent donc pas les imageries intrusives et les expériences hallucinatoires mnésiques. Elles se composent du **déjà-vu** et du **déjà-vécu**. La sensation **de déjà-vécu** (« *a more striking form of déjà-vu possibly made more frequently for novel than mundane events and always accompanied by feelings of mental time travel, and reproducing the present as if it is contextual information from the past* ») est l'illusion d'informations contextuelles dans le présent et d'un sentiment de voyage mental dans le temps impliquant un processus de rappel, mais avec l'absence de souvenir réel rappelé. Ils s'accordent sur une définition du **déjà-vu** similaire à celle proposée par Nepe en 1983 « *n'importe quelle sensation subjective inappropriée d'une expérience présente avec un passé indéfini* », qui est une expérience moins spécifique dénuée d'information contextuelle et qui correspond donc à une interprétation erronée de la situation présente (Nepe, 1983). Contrairement à d'autres types de phénomènes expérientiels le déjà-vu est dénué de tout contenu mental. Ainsi les déjà-expériences ne comprennent que les erreurs de familiarité (déjà-vu) et les erreurs de recollection (déjà-vécu).

Les **souvenirs involontaires** diffèrent du déjà-vu et du déjà-vécu par la présence d'un contenu mental riche (incluant une valence émotionnelle, une imagerie visuelle ou sonore, une contextualisation spatio-temporelle), un sentiment de voyage mental dans le temps et le rattachement à un évènement ou un élément précis appartenant au passé de l'individu. On comprend par cette définition que lors d'une réminiscence involontaire tous les éléments pour le processus d'ecphorie synergétique sont réunis brutalement faisant resurgir le souvenir au niveau conscient : ce bref moment

où des indices perceptifs, sémantiques, contextuels vont interagir avec la trace mnésique (Tulving, 1983).

Gloor proposait déjà en 1990 une distinction similaire : *“Memory phenomena of two kinds occur in temporal lobe attacks. First, there may be actual recall of a past event or situation, usually more vivid and intrusive than a commonplace recollection or secondly, there may be a feeling of recognition, of familiarity or reminiscence. Recall of a past event and the feeling of familiarity may occur together as they commonly do in real life, but each may also occur in isolation. If the feeling of familiarity or recognition occurs in isolation, it is often inappropriately attached to the present, creating the illusion that the present is like the re-enactment of a past situation or event, the so-called déjà vu illusion. The patient is, however, always aware and usually struck by the incongruity and illusionary nature of this experience. There are intermediate situations where the patient experiences a feeling of familiarity and a strong feeling that he is just about to recall some specific event from his past, but that memory never surfaces, a sort of 'tip of the tongue' phenomenon. Under these circumstances the present, however, is not experienced as familiar.”*

La classification proposée par Moulin et ses collaborateurs (Illman et al., 2012) est récente et malheureusement encore peu appliquée. Le déjà-vu reste régulièrement confondu avec le déjà-vécu, le déjà-vécu est fréquemment utilisé pour nommer des réminiscences involontaires. Le déjà-vu est même parfois confondu avec des réminiscences, non seulement dans les articles de vulgarisation scientifiques destinés au grand public, par le grand public lui-même, mais aussi dans des articles scientifiques. Pourtant cette classification représente sûrement le cadre nosologique le plus fonctionnel car elle repose, en distinguant le déjà-vu, le déjà-vécu et les réminiscences involontaires, sur l'hypothèse de substrats neuronaux différents pour l'émergence de ces trois types de phénomènes. Ces différents phénomènes expérientiels pourraient dépendre de réseaux neuronaux indépendants et donc apporter des preuves anatomo-fonctionnelles à certains modèles de la mémoire déclarative.

On notera que cette classification ne prend pas en compte ni ne définit le déjà-rêvé. S'agit-il d'une entité à part entière qui mérite d'être isolée ? A-t-il une phénoménologie propre ou s'agit-il d'une variante du déjà-vu ou du déjà-vu ? Doit-il être classé comme souvenir involontaire ?

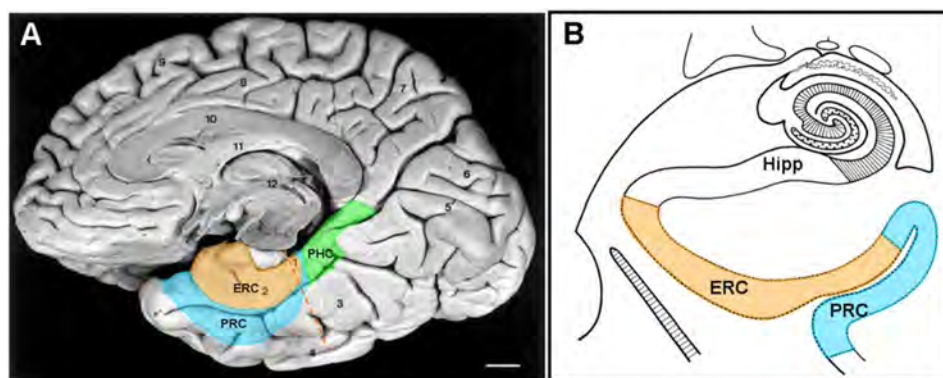
En revanche, dans cette classification, la sensation de présience apparaît. Elle n'est pas considérée isolément, comme un phénomène en tant que tel. Il ne s'agit pas d'une entité théorique à part entière, mais d'une caractéristique participant à la distinction entre le déjà-vu et le déjà-vécu : le déjà-vu n'inclut pas de sensation de présience contrairement au déjà-vécu. La sensation de présience

résonne alors avec le sentiment de voyage mental dans le temps, inhérent au déjà-vécu, et plus largement indissociable du sentiment de recollection.

## 2.2.2. Un modèle d'étude de la mémoire de reconnaissance par familiarité et recollection

### 2.2.1.1. Deux modèles théoriques antagonistes de la mémoire à long-terme

Le lobe temporal médial est constitué de la formation hippocampique, des structures sous-hippocampiques et l'amygdale (Squire & Zola-morgan, 1991). Les structures sous-hippocampiques associent le cortex parahippocampique et le cortex rhinal (une région située au-dessous et en avant de l'hippocampe) qui intègre le cortex périrhinal et le cortex entorhinal : le cortex périrhinal est limité en avant par le cortex temporo-polaire, latéralement par l'aire inféro-temporale, médialement par le cortex entorhinal et postérieurement par le cortex parahippocampique (Figure 4).



**Figure 4 : Les structures sous-hippocampiques.**

*A : vue sagittale médiale, B : vu coronale (Duvernoy, 2005) ;*

*Hipp : hippocampe, ERC : cortex entorhinal, PRC : cortex périrhinal.*

Les travaux de Mishkin, Vargha Khadem puis d'Eichenbaum, Ranganath et Yonelinas ont abouti à la proposition de l'existence de deux grands systèmes de mémoire de la mémoire déclarative, dans lesquels la contribution de chacune de ces sous-structures composant le lobe temporal interne est différente : un système correspondant à une **mémoire contextualisée** dans le temps et dans l'espace, une autre pour la **mémoire décontextualisée** (Mishkin, 1982 ; Vargha-khadem et al., 1997 ; Eichenbaum, Yonelinas & Ranganath, 2007 ) ,Figure 5.

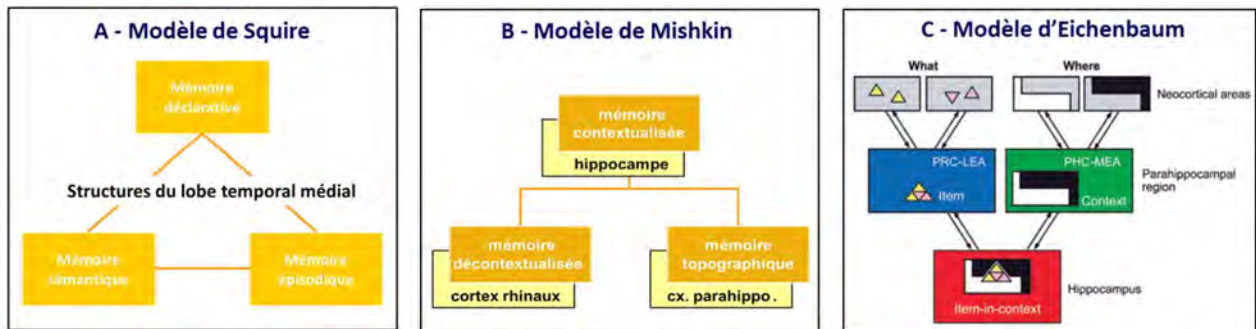
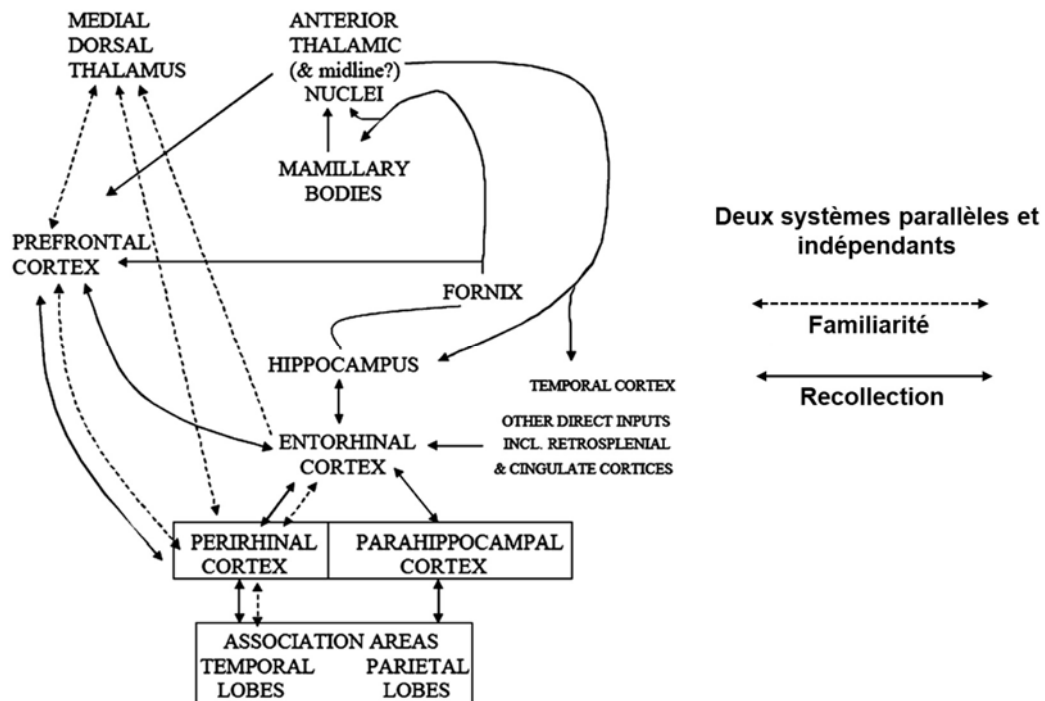


Figure 5 : Opposition entre les théories unitaires (modèle de Squire) et les théories modulaires (modèles de Mishkin et d'Eichenbaum) de la mémoire à long-terme.

Aggleton et Brown complèteront cette théorie d'une **mémoire modulaire** selon laquelle ce sont des circuits parallèles et indépendants (« **dual process** ») qui pourraient sous-tendre ces différents systèmes de mémoire (Aggleton & Brown, 1999; Brown & Aggleton, 2001), **Figure 6**. Le premier, supportant la mémoire décontextualisée - **la familiarité**, serait centré sur la voie ventrale et le cortex périrhinal et connecté au noyau dorso-médian du thalamus. Il n'intégrerait pas l'hippocampe. L'autre système, supportant la **recollection**, indissociable d'une contextualisation spatio-temporelle, serait en revanche organisé autour de l'hippocampe, du fornix, du noyau antérieur du thalamus, des corps mamillaires et du cortex rétro-splénial (soit le circuit de Papez ou « extended-hippocampal system ») (Aggleton, 2012; Aggleton & Brown, 1999). Dans ce modèle, le cortex entorhinal apparaît alors comme une région jonctionnelle entre le cortex périrhinal et l'hippocampe, dont les neurones encoderaient à la fois des informations spatiales d'un stimulus et des informations sur la familiarité de ce stimulus (Quirk et al., 1992; Suzuki et al., 1997; Xiang & Brown, 1998).



**Figure 6 : Le modèle d'Aggleton & Brown (dual process theory).**

*Deux systèmes parallèles et indépendants supportent la mémoire de reconnaissance par familiarité et par recollection, respectivement centrés sur le cortex périrhinal et sur l'hippocampe.*

Distinguer le déjà-vu du déjà vécu, dont les caractéristiques phénoménologiques et qualitatives sont différentes, viendrait supporter une telle conception modulaire de la mémoire avec l'existence de circuits parallèles et indépendants pour la mémoire de reconnaissance (Illman et al., 2012; Moulin, 2017).

Le déjà-vu étant une sensation de familiarité inappropriée, il pourrait résulter de l'activation indépendante d'une réponse « familiarité » en l'absence de rappel ou de recollection, c'est-à-dire une dysfonction isolée du réseau de la familiarité (Spatt, 2002). Les travaux portant sur le déjà-vu ont toujours impliqué la région rhinale (Guedj et al., 2010; Bartolomei et al., 2012;), semblant conforter le fait que la familiarité dépend largement des structures sous-hippocampiques chez les sujets sains. Ces résultats s'accordent avec tous les travaux ayant démontré que des lésions limitées au cortex rhinal seraient suffisantes pour entraîner des atteintes sévères en mémoire de reconnaissance visuelle (Meunier et al., 1993; Murray & Mishkin, 1998; Meunier & Barbeau, 2013) et que l'hippocampe ne serait pas nécessaire à la réussite de tâches de mémoire de reconnaissance visuelle chez des patients présentant des lésions isolées de cette structure (Barbeau et al., 2005b, 2011).

Mais si l'implication du lobe temporal médial dans la genèse du déjà-vu n'est plus un sujet de débat chez les patients épileptiques (Halgren et al., 1978; Bancaud et al., 1994; Bartolomei et al., 2004; Vignal et al., 2007; Kovacs et al., 2009; Guedj et al., 2010), des points équivoques sur les corrélats cérébraux du déjà-vu persistent à l'échelle même de ce lobe temporal médial : d'une part sur l'implication précise de l'hippocampe par rapport aux structures sous-hippocampiques, d'autre part sur le rôle exact de chacune des structures sous-hippocampiques, à savoir le cortex périrhinal et le cortex entorhinal. Ces incertitudes sont en résonance avec des visions opposées à la théorie modulaire de la mémoire à long-terme. En effet, plusieurs auteurs prônent au contraire une **conception unitaire** (« **single-process** ») de la mémoire déclarative, qui réunit de manière parallèle et indissociable les mémoires contextualisée (épisode) et décontextualisée (sémantique), dans laquelle l'ensemble du lobe temporal interne est le support de l'intégralité de la mémoire déclarative. A titre d'exemple, Manns et Squire ont décrit les cas de plusieurs patients avec des lésions apparentes limitées à la région hippocampique dont les performances en mémoire de reconnaissance étaient significativement altérées (Manns & Squire, 1999; Manns et al., 2003). Des neurones de familiarité ont été enregistrés dans l'hippocampe de sujets épileptiques soumis à des tâches de reconnaissance (Rutishauser et al., 2006). Il n'y aurait alors pas de dichotomie fonctionnelle entre le cortex périrhinal et l'hippocampe, avec l'hypothèse d'une implication de l'hippocampe à la fois dans la familiarité et dans la recollection (Merkow et al., 2017).

#### **2.2.1.2. Les rôles controversés de l'hippocampe et des structures sous-hippocampiques**

Le rôle de l'hippocampe reste donc flou. Les études traitant du déjà-vu dans la population épileptique ont inclus un grand nombre de patients souffrant d'une sclérose hippocampique, donc porteurs d'un hippocampe supposé en grande partie non fonctionnel (Bartolomei et al., 2004; Vignal et al., 2007). Mais une étude en EEG intracrânien a observé une synchronisation des différentes sous-structures du lobe temporal médial (hippocampe, cortex rhinal et amygdale) immédiatement après les SEIC induisant un déjà-vu, ce qui suppose une préservation fonctionnelle relative de la structure hippocampique (Bartolomei et al., 2012). Martin et al. (2012) rapportent chez des patients épileptiques décrivant un déjà-vu au début de leurs crises des performances en reconnaissance par familiarité diminuées alors qu'elles restent intactes par recollection (Martin et al., 2012). L'IRM morphologique de ces mêmes patients met en évidence une réduction focale du volume de la région rhinale mais associée à une préservation de la région hippocampique. De plus, chez 32 patients avec une forme dite

“légère” d’épilepsie du lobe temporal sans sclérose hippocampique, a été mesurée une augmentation de volume de la substance grise de la région temporale interne, incluant le gyrus parahippocampique, mais aussi l’hippocampe et la région calcarine, comparativement à 31 patients souffrant de la même forme d’épilepsie du lobe temporal mais sans déjà-vu et à 39 sujets contrôles ayant ressenti ou non un déjà-vu (Labate et al., 2015). Ce dernier résultat n’écarte pas un rôle la région rhinale dans l’émergence du déjà-vu, mais suggère une implication hippocampique.

Parallèlement, des discordances existent sur les rôles attribués à chacune des structures sous-hippocampiques dans la genèse des phénomènes expérientiels. En TEP cérébrale au FDG, un hypométabolisme a été observé chez des patients épileptiques dont les crises comprenaient un déjà vu, dans le gyrus temporal supérieur et à proximité des cortex périrhinal et entorhinal (« in the vicinity of perirhinal/entorhinal cortex ») (Guedj et al., 2010). Cette étude illustre l’une des premières difficultés pour identifier l’implication de chacun de ces cortex : la résolution spatiale de la méthode employée doit être forte. La résolution de l’imagerie métabolique ne permet pas dans ce cas précis de certifier de l’implication des deux structures ou le rôle exclusif de l’une des deux seulement.

D’autres méthodes ont toutefois réussi à mettre en évidence une possible implication préférentielle du cortex entorhinal. La résolution spatiale devient par exemple meilleure lorsqu’on se base sur des SEIC utilisant des macroélectrodes d’environ 800 µm de diamètre. Par un recensement de 280 SEIC induisant des phénomènes expérientiels en SEEG, Bartolomei et al. (2004) rapportent qu’ils sont plus fréquemment induits par une SEIC du cortex entorhinal que de l’amygdale ou de l’hippocampe, et en particulier que le déjà-vu est plus souvent déclenché par des SEIC du cortex entorhinal alors que des réminiscences sont plus fréquent après des SEIC du cortex périrhinal (Bartolomei et al., 2004). Mais s’il est possible de localiser précisément les contacts de stimulation, nous verrons dans les paragraphes suivants que, les effets des SEIC n’étant que très peu connus, qu’il est impossible de certifier que la SEIC du cortex entorhinal inhibe ou active le cortex périrhinal, ni qu’elle active ou inhibe indirectement d’autres structures proches, comme l’hippocampe ou le cortex périrhinal, ou qu’elle n’a aucun effet sur celles-ci. Des SEIC induisant un déjà-vu dans le cortex entorhinal sont donc insuffisantes pour préciser le rôle éventuel de cette structure dans l’émergence d’un tel phénomène.

Chez un malade atteint d’une épilepsie du lobe temporal avec un “déjà-vu” persistant, une analyse en SPECT a permis d’identifier une hyperperfusion limitée au cortex entorhinal gauche (Takeda et al., 2011). Un tel résultat soulève lui-aussi plusieurs interrogations. Tout d’abord l’implication potentielle préférentielle du cortex entorhinal viendrait contredire la théorie énoncée précédemment d’une dysfonction d’un système de la familiarité à l’origine du déjà-vu. Mais il pourrait aussi illustrer

l'amalgame récurrent entre différents types de phénomènes expérientiels aboutissant à des interprétations erronées. Il s'agit d'un déjà-vu permanent (*"Whatever happens to me in daily life, I feel that I have experienced it before. I feel like I'm living again the same life that I have lived before."*) contrairement aux phénomènes transitoires brefs majoritairement ressentis par les sujets sains et les patients atteints d'épilepsie du lobe temporal. Illmann et al. critiquent la classification d'un tel phénomène comme déjà-vu et suggèrent qu'il pourrait s'agir plutôt d'un déjà-vécu (Illman et al., 2012). Toutefois, dans l'hypothèse d'un déjà-vécu, une dysfonction isolée du cortex entorhinal ne viendrait pas corroborer l'hypothèse d'une dysfonction d'un système de recollection à l'origine du déjà-vécu.

La distinction des différents sous-types de phénomènes expérientiels comme le proposent C. Moulin et ses collaborateurs s'avère pertinente et rentable pour confronter des données anatomo-fonctionnelles aux modèles théoriques et cognitifs d'organisation de notre mémoire à long terme. **Le déjà-vu étant une sensation de familiarité inappropriée, il pourrait résulter de l'activation indépendante d'une réponse « familiarité » en l'absence de rappel ou de recollection, c'est-à-dire une dysfonction isolée du réseau de la familiarité, dont la région rhinale serait le pivot. Le déjà-vécu, une sensation erronée de recollection d'informations contextuelles, reposerait quant à lui sur un réseau centré autour de l'hippocampe.** Le déjà-vu et le déjà-vécu pourraient alors renforcer la théorie modulaire du dual process de la mémoire à long terme.

**Mais à ce jour persistent plusieurs ambiguïtés : des résultats contradictoires existent (Martin et al., 2012), l'implication de l'hippocampe dans le déjà-vu est suggérée par certains travaux (Labate et al., 2015) et la mise en jeu préférentielle ou non de chacune des régions sous-hippocampiques n'est toujours pas bien connue.**

A l'origine de telles équivoques, il y a probablement plusieurs limites de la littérature actuelle aboutissant à des interprétations erronées :

- Aucune donnée anatomo-fonctionnelle ciblée sur le déjà-vécu n'existe à notre connaissance, contrairement au déjà-vu.
- Des amalgames entre ces deux types de phénomènes expérientiels semblent évidents et pourraient donc parasiter certains travaux, y compris très récents, qui se veulent spécifiquement dédiés au déjà-vu.



### 2.2.3. Un modèle d'étude du rappel en mémoire à long terme

Distinguer les déjà-expériences (déjà-vu et déjà-vécu) des réminiscences involontaires apparaît également primordial, car là-encore des réseaux différents en sont probablement à l'origine. Les réminiscences involontaires induites par la SEIC sont devenues un moyen d'approcher les corrélats de l'ecphorie et de mieux isoler le bref moment cognitif correspondant au rappel conscient du souvenir. Cette richesse phénoménologique en a fait une source d'interprétations diverses des mécanismes aboutissant à l'émergence de nos souvenirs. Malheureusement ces interprétations peuvent être contradictoires ou se révèlent être des conceptions erronées renforçant divers neuromythes sur notre mémoire à long terme.

**En 1963, Penfield explique les réminiscences induites comme la réactivation de l'enregistrement détaillé d'une expérience passée, en proposant l'hypothèse du « *tape-recorder* ».** Notre mémoire fonctionnerait en quelque sorte comme un magnétophone, le souvenir serait comme une bande magnétique, stocké en intégralité, tel quel. Penfield voit en ces réminiscences induites la preuve d'un stockage permanent de l'information dans le cerveau et donc d'une mémoire hautement stable : *« Nous avons déjà fait valoir, également, que l'expérience passée, quand elle est rappelée électriquement, semble être complète comprenant toutes les choses dont une personne a eu connaissance à l'époque »*, puisque les événements rappelés lors de ces stimulations *« étaient souvent sans importance, il semble probable que l'ensemble du flux de conscience doit être inscrit ainsi quelque part dans le cerveau »*. Il va jusqu'à préciser que la même temporalité que l'expérience initiale est préservée pendant le phénomène induit. Sem-Jacobsen & Torkildsen (1965) appuie une telle hypothèse de la permanence du souvenir en affirmant que les stimulations cérébrales semblent *« être plus ou moins comme le démarrage d'un magnétophone et son arrêt. Si le stimulus est actif longtemps alors le patient donne une longue histoire. S'il est actif pour un temps très court, c'est comme jouer une très courte bande de cassette avec toujours le début du même épisode »*.

Toute culture se compose de memes, ces « unités cognitives » échangeables (idées, comportements ou styles) qui se propage d'un individu à un autre, leur permettant de se maintenir à travers le temps (Dawkins, 1976 ; Blackmore, 2000). **Penfield n'a donc fait que relayé un meme séculaire : celui de souvenirs hautement stables, stockés avec leurs moindres détails, et qui, pour diverses raisons, ne seraient pour la plupart plus accessibles à un rappel conscient.** Ce meme retient dans sa forme la plus extrême, trois caractéristiques de notre mémoire à long terme : une grande précision, une capacité illimitée et une permanence théoriquement infinie. Les philosophes ont

longtemps transmis ce meme : " *Notre vie passée est là conservée jusque dans ses moindres détails, nous n'oublions rien* » (Bergson, 1920). Une variante a été répandue par la psychanalyse. Pour Freud, le sens des symptômes conversifs des patients hystériques est en lien avec des souvenirs « oubliés », mais en réalité non accessibles et enfouis dans l'inconscient ; ces souvenirs riches en détails et correspondant à des événements précis parfois traumatisant dans la vie d'un sujet, revenant parfois dans les rêves et les symptômes (Freud, 1920; Wachtel, 1977).

Ce meme reste de nos jours profondément ancré dans l'inconscient collectif. Au début des années 80, 84% d'un échantillon de psychologues pensaient que tout ce que nous apprenions était stocké de manière permanente, même si une grande partie ne pouvait plus être rappelée ou accessible (Loftus & Loftus, 1980). Différents arguments sont avancés par ces psychologues pour une telle croyance : leur expérience personnelle avec la survenue inopinée d'une réminiscence involontaire correspondant à une expérience qu'ils ne s'étaient jamais rappelée ou dont ils ne s'étaient pas souvenus depuis longtemps, l'efficacité du sérum de vérité (le pentothal) ou de l'hypnose, les théories psychanalytiques et enfin les résultats obtenus par Penfield. Au XXIème siècle, encore 36% du grand public pensent que notre cerveau garde un « enregistrement » permanent de nos expériences passées (Alvarez & Brown, 2002). Et 63% d'un large échantillon représentatif de la population américaine estime que « *la mémoire humaine fonctionne comme une caméra, enregistrant précisément les événements que nous voyons et entendons afin que nous puissions les revoir et les traiter plus tard* » (Simons & Chabris, 2011).

La littérature scientifique récente fournit des observations cliniques qui semblent corroborer ce postulat d'une haute stabilité de la mémoire à long terme. Plus d'une trentaine de sujets avec une mémoire autobiographique hautement supérieure à la normale ont été identifiés et rapportés, apparemment dotés de la capacité de se rappeler de très nombreux détails des différents jours de leur vie, même les plus insignifiants (Parker et al., 2006; Ally et al., 2012; LePort et al., 2012, 2017; Patihis et al., 2013). Même si ces cas font figure d'exception, ces exemples suggèrent que le cerveau humain pourrait avoir des capacités mnésiques extrêmement importantes. De plus, quelques cas de patients ayant fait l'expérience de réminiscences involontaires correspondant à des événements très précis et spécifiques de leur vie, avec une intense sensation de voyage mental dans le temps et richesse en détails, ont été décrits dans différents cadres pathologiques : le transient epileptic amnesia , l'amnésie dissociative (Laurent et al., 2012; St-Laurent et al., 2011; Thomas Antérion et al., 2008), d'autres cas d'amnésie rétrograde (Kapur, 1999; Lucchelli et al., 1995) ou encore après l'exérèse d'une lésion tumorale (Faber & Johnson, 2003). Malheureusement, il n'existe pas à notre connaissance de revue détaillée de ces différents case-reports confortant leur validité. Pourtant, ils participent à la

propagation et au maintien du même que la mémoire humaine peut stocker beaucoup plus d'événements et d'expériences personnelles qu'on ne le croit.

**Bien que séduisante et répandue, cette théorie d'une mémoire hautement stable est contredite par des données récentes convergeant vers l'hypothèse inverse d'une mémoire dynamique.** Dans son modèle du *tape-recorder*, Penfield se référait surtout à ce qui serait maintenant nommé la mémoire épisodique autobiographique (Tulving, 2002), le concept d'une mémoire multisystémique n'existant pas à son époque. Les travaux de Tulving ayant abouti à un modèle d'organisation de notre mémoire déclarative à long terme en différents systèmes ne seront publiés que deux décennies plus tard. Ce modèle intègre **une mémoire épisodique** rassemblant ces événements personnels uniques, précisément contextualisés dans le temps et dans l'espace riche en détails avec forte valence émotionnelle, **une mémoire sémantique** décontextualisée, qu'elle soit générale (partagée culturellement et correspondant à l'ensemble de nos connaissances sur le monde) ou autobiographique (contenant toutes nos informations personnelles...) (Tulving, 1972 ; Piolino et al., 2006; Renoult et al., 2012). Le niveau de conscience propre à la mémoire sémantique, est dit *noétique*, cette mémoire se basant sur un simple sentiment de familiarité. La phénoménologie de la mémoire épisodique inclut quant à elle un état de conscience dit *autonoétique*, dans lequel un sujet est capable de revivre un événement passé, ou plus précisément de se revivre dans une expérience passée et d'effectuer un voyage mental dans le temps.

Il existe de plus en plus d'arguments en faveur d'une perte de spécificité des souvenirs épisodiques avec le temps, qui deviennent de plus en plus sémantiques, avec la production graduelle d'épisodes génériques qui perdent en spécificité et en richesse d'information au fur et à mesure de l'avancée dans l'existence (Cermak & O'Connor, 1983 ; Cermak, 1984; Piolino et al., 2006). La proportion de souvenirs épisodiques diminue avec l'âge et l'intervalle de rétention, alors que les connaissances sémantiques personnelles sont préservées (Piolino et al., 2002). Une comparaison directe des souvenirs récents et anciens fait apparaître que les souvenirs les plus anciens sont les moins spécifiques. La plupart des souvenirs semble subir diverses modifications au cours du temps conduisant à une perte d'informations concernant une expérience spécifique (*la visite du 31 juillet 2011 dans le service de neurologie*) afin de façonner la représentation d'un événement générique (*la visite du matin dans mon service*). Ce dernier contiendrait alors les caractéristiques communes des événements similaires : il existerait une sorte de continuum et d'interactions dynamiques entre les systèmes sémantiques et épisodiques, dérivant d'un processus d'abstraction et de répétition des souvenirs autobiographiques épisodiques (Conway & Pleydell-Pearce, 2000; Conway, 2009; Renoult et al., 2012). Ainsi, les connaissances sémantiques personnelles seraient issues d'un processus de

sémantisation des souvenirs épisodiques au cours du temps et des répétitions. Dans la plupart des cas, seule la trace mnésique commune à différents événements est conservée. Parfois seulement, la trace mnésique d'un événement particulier est conservée, liée à une circonstance marquante ou émotionnellement forte, et souvent la plus récente. Corroborant cette théorie que nos souvenirs ne sont que des constructions mentales transitoires (Conway & Pleydell-Pearce, 2000; Conway et al., 2004), l'imagination (notamment d'événement futurs) partagerait les mêmes mécanismes que la mémoire épisodiques (Schacter & Addis, 2007; Addis, 2018;) le rappel de souvenirs est sujet à un grand nombre de biais, d'erreurs, à une forte influence sociale (Schacter, 1999) pouvant aboutir, à l'extrême, à la création de faux souvenirs (Loftus & Pickrell, 1995; Van Damme et al., 2017) .

**Cette théorie d'une mémoire dynamique avait déjà été mise en avant par Gloor qui avait également induit des réminiscences par des SEIC.** Suivant les évolutions de leur temps, la métaphore du magnétophone à l'ère analogique de Penfield, sera contredite par la théorie de la matrice à l'ère du développement du code informatique pour Gloor. Ce dernier propose une théorie s'inspirant du concept de *parallel distributed processing* (Rumelhart et al., 1986) en mettant en avant l'importance de réseaux neuronaux corticaux distribués et parallèles pour permettre l'émergence des fonctions supérieures. En situation normale, l'évocation d'une expérience dépendrait de la formation d'une matrice neuronale avec un pattern spécifique de populations neuronales activées et inhibées dispersées au sein du néocortex et du système limbique. L'information n'est pas supportée par une seule cellule, mais le pattern spécifique de connectivité entre ces neurones, créant une matrice d'inhibition et d'activation représentant l'expérience et ses informations perceptuelles et affectives. Les mêmes populations neuronales peuvent supporter de multiples expériences différentes, selon des combinaisons différentes d'activation et d'inhibition. La décharge épileptique ou la SEIC au sein du lobe temporal pourrait recréer la matrice spécifique correspondant à une expérience vécue. Ces réseaux neuronaux auraient la possibilité de recréer la totalité de la matrice, donc de l'expérience, si une seule des sous-unités du réseau est activée, par l'emprunt de connexions synaptiques fortes.

Cette matrice est donc un processus reconstructif, aboutissant à ce pattern d'excitation et d'inhibition dans des réseaux neuronaux distribués, capable de « représenter » l'expérience initiale mais d'une manière plus ou moins précise, dégradée, caricaturale. Alors que Penfield pensait qu'une SEIC pouvait induire une réminiscence semblable en tout point à l'expérience originale, pour Gloor les stimulations n'induisent qu'une sorte de trame de fond plus ou moins précise des souvenirs donnant « l'illusion de recréer la réalité passée ». Une des propriétés de ces matrices ou réseaux, est qu'ils peuvent tolérer un degré élevé de dégradation avec le temps: une matrice, ayant perdu certaines de ses connexions ou populations neuronales, resterait toujours capable de supporter des informations

similaires, avec la même signification et la même essence, mais avec une perte de détails et de certaines propriétés (Gloor, 1990).

La théorie de Gloor reste en grande partie d'actualité et cohérente avec les nombreuses données contemporaines prônant que tout acte cognitif, dont l'encodage et le rappel mnésique, est dû à l'émergence d'une assemblée neuronale distribuée, spécifique, transitoire et synchrone caractérisée par le niveau de synchronie de ses constituants (Varela et al., 2001). Une connectivité interrégionale dense existe, faisant de chaque région cérébrale la partie d'un réseau étendu (Sporns, 2014; Sporns et al., 2005). Ces réseaux cérébraux à large échelle sont constitués de nœuds qui partagent un grand nombre des connexions, parfois réciproques (Varela et al., 2001; Bressler & Menon, 2010; Mesulam, 2009). Parmi ces nœuds, certains apparaissent plus fortement connectés, les hubs, et apportent une contribution plus forte au fonctionnement global du réseau (van den Heuvel & Sporns, 2013; Avena-Koenigsberger et al., 2017). Les interactions, dont la synchronisation entre ces hubs et ces nœuds, se font à la fois à un niveau local et à large échelle entre différentes régions cérébrales : différentes aires locales coopèrent pour former un réseau global transitoire, chacune apportant sa contribution fonctionnelle au processus cognitif (Changeux & Dehaene, 1989; Bressler & Kelso, 2001).

En gardant cette métaphore informatique, le mème d'une mémoire hautement stable s'avère rapidement contrintuitif car il expose à des capacités limitées de stockage du « hardware cérébral », notre cerveau n'étant pas composé d'un nombre de cellules et de connexion illimitées. Dans ce sens, des travaux récents démontrent la nécessité de l'oubli, donc d'une perte d'informations, avec à l'échelle cellulaire la nécessité d'un élagage synaptique, pour permettre l'acquisition de nouvelles informations (Frankland et al., 2013; Frankland & Josselyn, 2016; Guskjolen et al., 2017).

**Les phénomènes expérientiels sont trop peu exploités comme modèles d'étude de la mémoire à long terme.** Par exemple, Gloor n'a jamais étudié l'EEG intracrânien concomitant de ces phénomènes expérientiels pour appuyer son hypothèse. De telles études de l'activité cérébrale immédiatement contemporaine d'un phénomène expérientiel sont très rares : on compte une étude de connectivité sur le déjà-vu (Bartolomei et al., 2012) et seulement quelques case-reports sur les réminiscences induites (Barbeau et al., 2005a; Bartolomei et al., 2016).

**Par ailleurs, le postulat de Penfield d'une mémoire hautement stable, en contradiction avec certaines données récentes argumentant une dynamique dans le temps de l'information contenue en mémoire à long terme, nécessite une relecture des phénomènes expérientiels provoqués par des SEIC à la lumière des conceptions actuelles de la mémoire à long terme.** La théorie de Gloor, qui demeure en grande partie cohérente avec les théories des réseaux actuelles sous-tendant les différents processus cognitifs, n'a également jamais été confrontée aux différents systèmes de la mémoire déclarative.

**La littérature s'est surtout focalisée sur le déjà-vu, les réminiscences involontaires n'ont jamais été étudiées séparément pour en analyser précisément le contenu.**

**On peut imaginer aller plus loin en émettant l'hypothèse que le déjà-rêvé et la sensation de présience, isolés ou associés à d'autres phénomènes expérientiels, représentent eux-aussi un modèle d'étude de certains composants de notre mémoire.** Sans rentrer dans le piège d'une nouvelle déclinaison vaine des phénomènes expérientiels, ils pourraient eux aussi répondre à des processus neurobiologiques distincts. La présience implique un rapport au temps différent et le déjà-rêvé renvoie au rappel d'événements non vécus dans l'environnement réel mais vécus en rêve, toujours intériorisé et propres au sujet. Isoler les phénomènes expérientiels avec présience pourrait aider à mieux comprendre les réseaux sous-tendant la composante temporelle de nos processus mnésiques. Isoler le déjà-rêvé pourrait participer à mieux comprendre les mécanismes sous-tendant la mémoire des rêves.

**Mais les données anatomiques associées à la présience ou au déjà rêvé sont inexistantes. Ces sous-types, alimentant fantasmes et interprétations irrationnelles, souffrent d'un nombre trop faible d'études scientifiques rationnelles, voire d'une absence d'études, et méritent donc d'être mieux définis.** Ils sont même parfois occultés au sein du panel de symptômes subjectifs que peuvent ressentir les patients épileptiques (Fish et al., 1993). A notre connaissance aucune étude ne s'est focalisée sur le déjà-rêvé et seulement 4 cas de présience ont été publiés (Sadler & Rahey, 2004).

### 3. D'une dimension à l'autre : les phénomènes expérientiels comme sources d'inspiration pour moduler la mémoire humaine

Parmi les multiples travaux histologiques ou en imagerie fonctionnelle sur les circuits mnésiques, la réussite clinique de la stimulation cérébrale profonde (SCP) dans la maladie de Parkinson et l'induction de phénomènes mnésiques de manière inattendue par les stimulations électriques cérébrales, sont deux des sources d'inspiration les plus importantes pour les essais visant à moduler les réseaux de la mémoire, et tout particulièrement ceux de la mémoire à long terme.

#### 3.1.1. Empirisme et sérendipité.

Le suivi sur 10 ans des travaux de l'équipe d'Andres Lozano, neurochirurgien au West Hospital de Toronto, parmi les pionniers de la stimulation cérébrale profonde sur le continent Nord-Américain, est très démonstratif de la façon par laquelle la neuromodulation des réseaux mnésiques, et plus largement de la neuromodulation à visée thérapeutique, a pu être influencée par les phénomènes expérientiels. La progression de leurs études sur une décennie illustre aussi la manière dont la neuromodulation électrique est appréhendée et développée en recherche comme en pratique clinique.

Nous nous servirons donc de leurs publications comme d'un exemple, afin de démontrer que cette approche s'avère très vite limitée car centrée autour de deux concepts clés : ***sérendipité et empirisme.***

##### 3.1.1.1. Une histoire de sérendipité

En 2008, un patient souffrant d'une obésité morbide, ayant mis en échec des prises en charge nutritionnelles diverses et ayant refusé toute chirurgie bariatrique, se voit proposer une intervention innovante de stimulation cérébrale profonde : une implantation bilatérale d'électrodes profondes au niveau de l'hypothalamus (Hamani et al., 2008). Cette glande située sous le thalamus secrète des neurohormones participant à la régulation du système nerveux autonome. Elle intervient notamment dans le contrôle de différentes fonctions comportementales, comme la thermorégulation, le rythme

circadien ou encore la faim. C'est à ce titre que l'équipe de Lozano a imaginé stimuler l'hypothalamus pour contrôler les signaux de faim de leur patient et faciliter sa perte de poids. Loin d'être fantaisiste, cette idée est appuyée par quelques résultats antérieurs : dans les années 1970, Quaade et al. avaient réduit transitoirement l'appétit et le poids de 5 obèses par une hypothalamotomie latérale (Quaade et al., 1974), et la SCP hypothalamique a déjà montré son efficacité chez différents modèles animaux, dont le primate, dans la régulation des prises alimentaires (Takaki et al., 1992).

Il ne s'agit pas encore d'une intervention qui se pratique de manière courante, mais l'idée est de reproduire la technique utilisée en routine pour la maladie de Parkinson (Benabid, 1997, 2003; Benabid et al., 2009). L'implantation se fait sous stéréotaxie, avec un modèle d'électrodes et de stimulateur similaires à ceux de la maladie de Parkinson (Medtronic model 3387; Medtronic, Minneapolis, MN). Deux macroélectrodes de 4 contacts sont implantées pour cibler la partie ventromédiane de l'hypothalamus. Une IRM encéphalique préopératoire n'a malheureusement pas pu être réalisée en raison de l'obésité massive du sujet. L'équipe se limite donc à un scanner cérébral pour la prise des mesures stéréotaxiques. Une fois les électrodes implantées, des premiers essais de mise en route du stimulateur sont effectués au bloc opératoire alors que le patient est éveillé. Des stimulations à haute fréquence de 130 Hz (avec une amplitude de 3 Volts et une largeur de pulse de 60 microsecondes) sont délivrées et subitement le patient s'interrompt : alors qu'on s'attendait à tester les signaux de faim, c'est un phénomène expérientiel qu'il va rapporter. Il se revoit dans un parc avec des amis. Il a l'impression d'être revenu à l'âge de 20 ans, il reconnaît même sa petite amie. Tous ces éléments semblent correspondre à la réminiscence d'un souvenir autobiographique sémantique, que l'équipe réussira à reproduire à plusieurs reprises en remettant en marche le stimulateur. L'équipe précise même que plus l'intensité du courant électrique augmente, plus il rapporte de détails de la même scène.

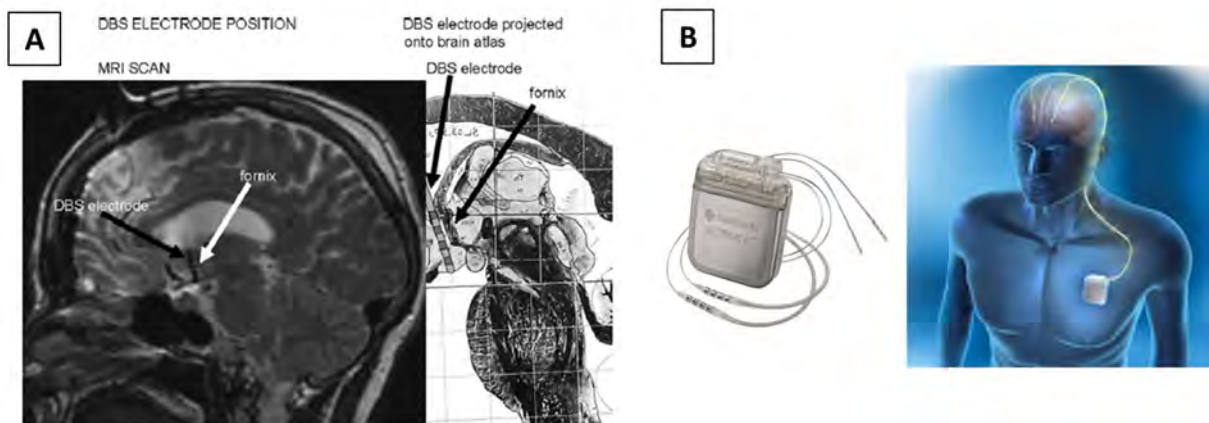
A la sortie du bloc opératoire, la stimulation est mise en route de manière continue (en configuration monopolaire, toujours à 130 Hz, avec une amplitude de 3 à 5 V et une largeur de pulses de 90 microsecondes). L'objectif est avant tout de le faire maigrir. Mais l'idée vient à cette équipe médicale de lui proposer une tâche d'apprentissage de mots associés par paires (*paired associate word learning*) permettant de dissocier les processus de familiarité et de recollection au moment du rappel. Leur patient obtiendra des performances en recollection meilleure à cette tâche de mémoire verbale après trois semaines de stimulation continue hypothalamique. Ses scores au California Verbal Learning Test et au Spatial Associative Learning test, sont significativement meilleurs lorsque la SCP est en marche, comparativement aux scores obtenus lorsqu'elle est éteinte.



L'équipe finira par trouver une IRM encéphalique adéquate. Celle-ci confirmera que les électrodes n'ont pas tout-à-fait atteint leur cible : les contrôles post-opératoires ont permis d'estimer que les électrodes profondes étaient très proches des colonnes du fornix, une structure qui connecte le subiculum aux corps mamillaires et à l'aire septale. Son rôle est clé au sein du circuit de la mémoire épisodique et plus particulièrement dans le rappel plutôt que dans la simple mémoire de reconnaissance (Tsivilis et al., 2008). L'équipe en conclut qu'il doit être possible d'augmenter les performances mnésiques par la SCP continue du fornix. Ils émettent l'hypothèse que la SCP du fornix pourrait augmenter l'activité du circuit de Papez, et restaurer des fonctions cognitives chez des patients dont les fonctions mnésiques sont atteintes.

### 3.1.1.2. Une histoire d'empirisme.

Sur la base de ces résultats, un essai de phase I est initié chez 6 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer à un stage léger : l'implantation d'électrodes profondes pour une SCP bilatérale du fornix dans l'espoir de ralentir leur déclin cognitif (Laxton et al., 2010), **Figure 7**.



**Figure 7 : Stimulation cérébrale profonde du fornix.**

*A : IRM cérébrale, vue sagittale sur laquelle on visualise les contacts profonds d'une macroélectrode à proximité du fornix. B : Neurostimulateur relié aux deux électrodes profondes et qui se positionne au niveau thoracique (Medtronic®).*

Des travaux confortent ou viendront conforter la logique de ce choix. La progression de la pathologie est associée de manière étroite avec la dégénérescence axonale et la dysfonction du fornix (Mielke et al., 2013). L'application de stimulations à hautes fréquence dans le fimbria-fornix dans un modèle murin du syndrome de Rett limiterait les troubles cognitifs : après 3 semaines de stimulation,

l'apprentissage en *contextual fear memory* était significativement augmenté à la fois dans le groupe de souris sauvages qui servaient de contrôle, mais également dans le groupe de souris atteintes du syndrome de Rett (Hao et al., 2015).

Le recul de cette première étude est court : un an. Elle n'a pas été menée en aveugle. Seule une tendance à un ralentissement du déclin cognitif sur la base du MMS a été observée, mais non significative. Après 6 mois de stimulation, 4 des 6 patients avaient des performances améliorées à l'ADAS-Cog, avec une diminution de 1,3 à 4 points du score total. Mais après un an, seul un patient continuait de voir son score à l'ADAS-Cog augmenter, alors que les 5 autres s'aggravaient. Deux des 6 patients verront leur volume hippocampique augmenter de manière bilatérale après un an de stimulation, associé à une moindre atrophie du fornix et des corps mamillaires. Les changements de volumes dans le fornix et les corps mamillaires étaient corrélés avec le volume hippocampique, suggérant au premier abord un effet structurel et de plasticité de la stimulation d'une seule structure du circuit mnésique sur plusieurs autres sous-structures du réseau. Ces deux patients seront aussi ceux qui auront le moins de détérioration de leurs performances à l'ADAS-Cog (Sankar et al., 2015). Le résultat le plus intéressant reste une amélioration du profil d'hypométabolisme temporo-pariétal (habituellement présent au début de l'évolution de la maladie d'Alzheimer) après un an de SCP chez les 5 patients qui ont pu bénéficier d'une TEP cérébrale au FDG. Est même observée une augmentation du métabolisme glucidique dans un réseau fronto-temporo-parieto-striato-thalamique et un réseau fronto-temporo-parieto-occipito-hippocampique, qui pourrait témoigner d'une augmentation de la connectivité dans ces circuits, contrairement à ce qui est observé dans l'évolution habituelle de la maladie d'Alzheimer (Smith et al., 2012).

Quelques autres essais verront le jour, menés par des équipes différentes mais sur de faibles effectifs et correspondant avant tout à des études de faisabilité (Fontaine et al., 2013). L'équipe française de Fontaine et al., malgré un screening de 110 sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, n'a pu sélectionner que 9 patients qui répondaient aux critères d'inclusion et surtout qui ont accepté une intervention de SCP hypothalamique dans le but de stimuler le fornix. Un seul a été opéré. Ses scores mnésiques aux évaluations standards (MMSE, ADAS-Cog, Free & Cued Selective Reminding Test) restaient stables après un an de stimulation. Une augmentation du métabolisme temporo-mésial était observée.

### 3.1.2. Vers une augmentation des capacités mnésiques humaines ?

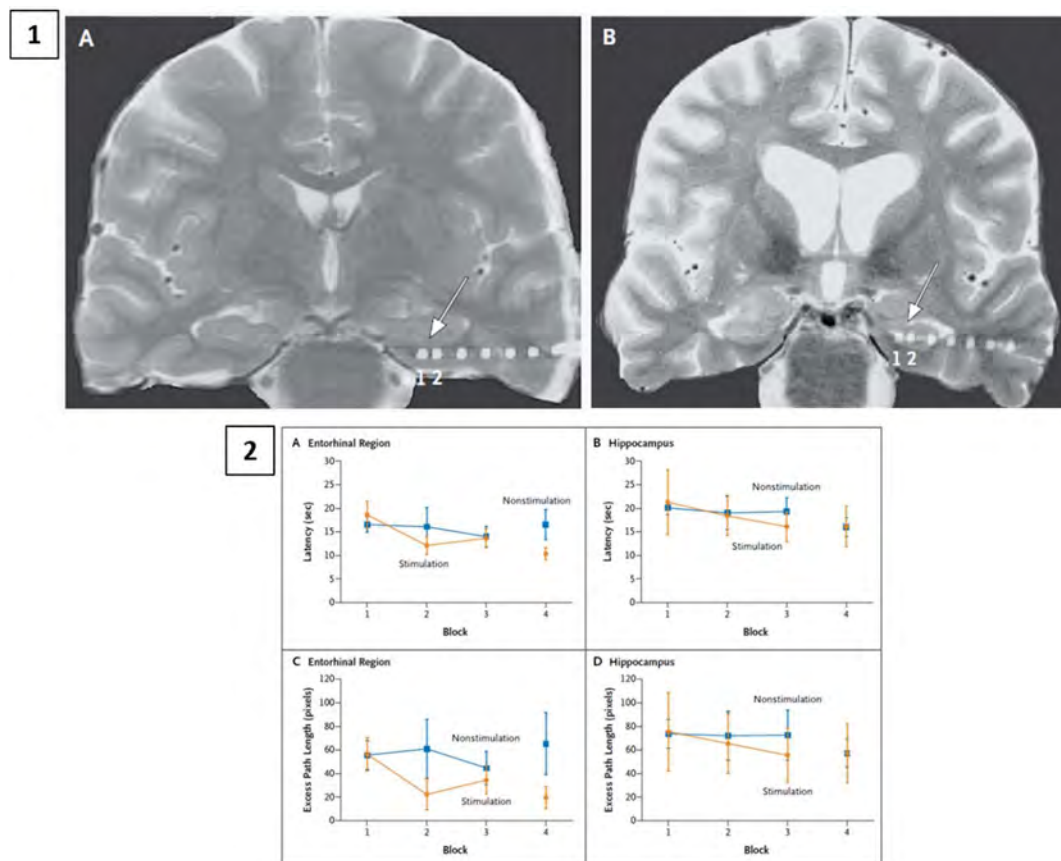
Il faut attendre mai 2018 pour connaître les résultats d'une étude de phase II, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique et menée sur 2 ans entre 2012 et 2014, à plus large envergure (Leoutsakos et al., 2018). Cette étude a abouti au recrutement de 42 patients, atteints d'une maladie d'Alzheimer probable selon les critères NIA/AA (Jack et al., 2011) et légère sur la base du score CRR (0,5 ou 1 et d'un ADAS-Cog de 12 à 24). La technique d'implantation et de stimulation est celle de l'équipe d'Andres Lozano (Lozano & Lipsman, 2013). Deux phases de stimulation ont été proposées en double-aveugle : une première phase de 12 mois avec 21 patients stimulés et 21 patients pour lesquelles la stimulation était éteinte, et une seconde phase de 12 mois pendant laquelle tous les patients sont stimulés. Malheureusement, les résultats de l'essai sont négatifs. Il n'y a aucune amélioration des performances mnésiques au terme d'un ou deux ans de SCP en fonction des groupes. Seules des analyses post-hoc pas groupe d'âge ont suggéré un possible bénéfice chez les patients âgés de plus de 65 ans, avec une tendance à une aggravation moindre lorsque la stimulation est mise en marche dès la première phase.

Le dénouement de la stratégie de Lozano et de ses collaborateurs est donc plus que décevant. Il est également aisé de constater que leurs méthodes d'évaluation des performances cognitives restent grossières. Mais le cadre de la maladie d'Alzheimer est particulier : une maladie neurodégénérative, avec des lésions histopathologiques spécifiques, qui évolue, faute de traitement curatif, inéluctablement vers une perte neuronale. De tels résultats sont donc difficilement généralisables aux situations ne correspondant pas à une maladie neuro-évolutive. Ils n'entravent en tout cas pas l'éclosion de multiples autres tentatives d'amélioration des performances mnésiques humaines. Car ne pourrait-on pas stimuler autrement et en mesurer les effets différemment ?

L'équipe d'Itzhak Fried, déjà connue pour son identification de neurones invariants, communique en 2012 des résultats démontrant une augmentation des performances de 7 sujets épileptiques dans une tâche de mémoire spatiale après stimulation du cortex entorhinal droit (Suthana et al., 2012), **Figure 8**. Les sujets éveillés devaient apprendre un chemin dans une ville virtuelle, avec des périodes de stimulation électrique cérébrale appliquée pendant la tâche cognitive et des périodes sans stimulation. Leur capacité à atteindre des cibles spécifiques était ensuite testée. La stimulation entorhinale droite, appliquée pendant la phase d'apprentissage, c'est-à-dire pendant qu'ils naviguaient dans cet environnement virtuel, améliorait significativement leurs capacités à trouver les lieux et repères demandés pendant la phase de test. Un tel résultat apparaît au premier abord

cohérent : des réminiscences peuvent être induites par des stimulations électriques du cortex entorhinal chez l'Homme (Bartolomei et al., 2004) et des SEIC de la voie perforante enthorinale augmentent les performances mnésiques chez l'animal (Stone et al., 2011).

Cette étude a eu un retentissement majeur, concrétisant des espoirs de neuroprothèses et réactualisant le mythe du transhumanisme. La même équipe reproduit en 2017 des résultats positifs, avec une technique de stimulation perfectionnée (Titiz et al., 2017). Leur choix se porte sur des microélectrodes afin de mieux cibler les fibres stimulées au sein du cortex entorhinal et du subiculum. Un pattern fréquentiel de stimulation plus élaboré est délivré (*thêta burst stimulations*, cf. paragraphe 5.2.3) : il serait plus physiologique en induisant préférentiellement la potentialisation à long terme hippocampique contrairement à d'autres fréquences de stimulation (Larson et al., 1986). Une augmentation significative des performances par une stimulation du cortex entorhinal droit lors d'une tâche de mémoire visuelle de présentation de personnes inconnues est observée tandis que la stimulation du cortex entorhinal gauche n'a aucun effet.



**Figure 8 : Augmentation des performances lors d'une tâche de mémoire visuo-spatiale par SEIC du cortex entorhinal droit, mais pas par SEIC de l'hippocampe ipsilatéral (Suthana et al., 2012).**

Les figures 1A et 1B représentent les contacts des macroélectrodes dans le cortex entorhinal et l'hippocampe droits respectivement. Sont indiqués par une flèche les contacts où ont été délivrées les SEIC. Les figures 2A à 2D sont des graphiques représentant les performances à la tâche de mémoire visuo-spatiale en fonction du site de stimulation.

Depuis sa parution dans le New England en 2012, on dénombre une quinzaine d'études ayant tenté de moduler les capacités mnésiques humaines (cf. **tableau résumant ces principales études en Annexe 1**). Ce n'est probablement que le début. Pourtant, on serait presque déçu par ce chiffre en l'espace de bientôt 7 ans : on aurait pu s'attendre avec un tel enjeu à un emballement du monde scientifique et à une flambée des publications reproduisant ces résultats.

La réalité est nettement contrastée : les résultats de l'équipe de Fried seront contredits (Jacobs et al., 2016). En regardant de plus près ces quinze études, la meilleure caractéristique pour les résumer est l'**hétérogénéité**. Chaque équipe choisit sa cible, ses paramètres de stimulation, sa propre tâche cognitive, un moment différent de stimulation. Les résultats sont parfois contradictoires pour une même cible et une tâche similaire. Nous verrons qu'il existe presque autant de techniques de stimulation que d'équipe qui travaillent sur le sujet : le type d'électrode est sensiblement différent, la combinaison des paramètres de SEIC choisis alliant intensité et fréquence sont différents, les cibles de stimulation sont variables (unilatérales ou bilatérales, dans une seule ou différentes sous-structures cérébrales), le moment de stimulation diffère (par exemple, une stimulation chronique ou une stimulation intermittente uniquement pendant une tâche cognitive). Les résultats reposent sur des bases finalement fragiles : un nombre de sujet limités, des tâches mnésiques qui restent très ciblées et imparfaites, parfois très basiques, jamais écologiques. On manque encore de données comparatives sur des mêmes tâches au travers de différentes équipes.

Un simple phénomène expérientiel induit par hasard par des SCP hypothalamiques, le souvenir d'un après-midi dans un parc chez un patient obèse que l'on cherchait à faire maigrir, est à l'origine d'un emballement des communautés scientifique et médicale pour corriger les troubles mnésiques de la maladie d'Alzheimer. Mais avec désormais 10 ans de recul, les résultats restent très mitigés et peu convaincants.

Ils sont surtout illustratifs **des limites méthodologiques de la neuromodulation mnésique à l'heure actuelle :**

- **Des choix empiriques de la cible.** A titre d'exemples, dans la SCP du fornix, les mêmes électrodes utilisées pour le noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson, ciblent une structure de taille différente. Peu d'informations sont données sur la précision de l'atteinte de la cible. Aucune donnée n'existe sur la morphologie des fornix stimulés chez des sujets atteints d'une maladie d'Alzheimer, alors qu'on peut supposer une intégrité fonctionnelle chez le patient princeps obèse qui ne souffrait pas d'une maladie neurodégénérative.
- **Des choix empiriques des paramètres électriques.** Les paramètres de SEIC choisis pour les différentes études dans la maladie d'Alzheimer sont identiques à ceux de la SCP du noyau sous-thalamique dans la maladie de Parkinson, une structure dont le rôle, l'organisation et la densité des populations neuronales, la connectivité et les réponses oscillatoires sont totalement différentes de celles du fornix. De plus, la haute fréquence de stimulation (130 Hz), retenue dans la maladie de Parkinson, repose déjà elle-même - malgré un plus grand nombre d'années de recul et d'intervention - sur des bases empiriques (Volkman et al., 2006). Pour la stimulation entorhinale (Suthana et al., 2012), ce sont des paramètres similaires à ceux utilisés pour la cartographie fonctionnelle préopératoire et le déclenchement de post-décharges chez les patients épileptiques, donc des paramètres utilisés initialement dans un but différent et qui reposent eux aussi, historiquement, sur des choix empiriques.
- **L'absence de réflexion approfondie sur le moment de stimulation.** Une SEIC continue est appliquée dans le cas de la maladie de Parkinson et dans la maladie d'Alzheimer pour réguler des fonctions différentes (respectivement la motricité et la mémoire), répondant à des temporalités et des séquences différentes. Suthana et al. choisissent d'emblée la phase d'encodage d'une tâche mnésique : quid des autres phases inhérentes à tout processus d'apprentissage que sont le stockage et le rappel ?
- **Ce flou global découle de montages d'études sur des bases purement empiriques, puisque nos connaissances sur les effets de la SEIC restent très limitées.** Peut-on alors éviter ce péché de l'empirisme et raisonner de manière logique en se basant sur une meilleure connaissance des effets cérébraux de la SEIC ?

## 4. La dimension électrophysiologique : quels effets de la SEIC sur nos réseaux mnésiques ?

La SEIC a été utilisée pour la première fois au XIX<sup>ème</sup> siècle par Fritsch et Hitzig (1870). Par la stimulation de cerveaux de chiens, ils ont pu identifier le cortex moteur, là où les stimulations induisaient des mouvements de l'hémicorps controlatéral, confortant à l'époque l'hypothèse d'un cerveau divisé en différentes aires fonctionnelles. Pourtant, depuis leurs travaux et malgré un perfectionnement évident des techniques de stimulation, nos connaissances sur la cascade d'évènements entre l'application du stimulus et l'effet clinique ne sont que très parcellaires.

### 4.1. Une dimension mais de multiples échelles

Les effets de la SEIC sont générés à un niveau ionique, un niveau protéique, un niveau cellulaire et au niveau d'un réseau, un réseau qui peut lui-même être à la fois local et à large échelle, avant de produire un changement comportemental. La stimulation électrique affecte en premier lieu le gradient de voltage que les neurones maintiennent au travers de leur membrane : la délivrance d'un courant en dehors et à proximité de leurs membranes peut en changer le voltage et déclencher les réponses neuronales. La cascade d'évènements à large échelle démarre à ce stade neuronal. Evaluer la capacité de la stimulation à modifier l'activité des neurones et mesurer les effets neuronaux qui en découlent sont donc essentiels à la compréhension globale des effets des SEIC sur le cerveau.

#### **Il faut tout d'abord bien distinguer stimulation intracellulaire et stimulation extracellulaire.**

La SEIC directe que nous traitons dans ce travail et qui est utilisée à visée thérapeutique ou diagnostique est extracellulaire. La stimulation intracellulaire est capable de cibler segments neuronaux. Elle serait capable de reproduire les séquences temporelles « naturelles » de potentiels d'action dans des neurones individuels lorsqu'on applique un stimulus fluctuant – et non constant – comme l'est une activité neuronale physiologique (Mainen & Sejnowski, 2016). Alors que la stimulation extracellulaire utilisée chez les sujets humains ou chez l'animal module inévitablement des dizaines voire des milliers de neurones et a principalement été utilisée jusqu'à maintenant avec la délivrance de paramètres fréquentiels constants (Histed et al., 2009; McIntyre & Anderson, 2016).

**Il ne faut également pas confondre macrostimulation et microstimulation** (Vincent et al., 2015). La très grande majorité des études chez l'Homme visant à moduler les réseaux mnésiques ou ayant induit des phénomènes expérientiels ont recours à des macroélectrodes, donc des macrostimulations. Alors que la plupart des travaux sur l'impact neuronal des stimulations électriques in vivo ou in vitro ont été élaborés dans le cadre de microstimulations, avant tout chez l'animal (Romo et al., 1998; Histed et al., 2009; Logothetis et al., 2010; Tamura et al., 2017a). On ne recense encore qu'un nombre infime d'études de neuromodulation par la microstimulation chez l'Homme : celles-ci visent d'abord la mise au point de neuroprothèses rétinienne, du cortex occipital ou ciblant le cortex sensori-moteur (Schmidt et al., 1996; Zrenner, 2002; Tabot et al., 2015). Il faut attendre ces deux dernières années pour les premières parutions traitant de microstimulations influençant la mémoire humaine (Titiz et al., 2017; Hampson et al., 2018). Les mécanismes cellulaires de la macrostimulation du cortex humain ont pour l'instant surtout été explorés via les neurosciences computationnelles et des modèles neuronaux, mais pas par des études in vivo, et seulement dans le cadre particulier de la maladie de Parkinson (Nathan et al., 1993; Rattay, 1999; McIntyre et al., 2004a; Rattay & Wenger, 2010).

**On est donc confronté à de grandes magnitudes d'échelle spatiale entre la macrostimulation et la microstimulation**, cette dernière servant pourtant de base à une compréhension des mécanismes de la précédente. La prise en compte de ces différents types et niveaux de stimulation est primordiale. Cela suppose un effort d'intégration mais aussi de nombreuses limites à l'extrapolation des données de microstimulation à la macrostimulation. Comparativement à des stimulations non invasives comme la TMS ou la tDCS, la SEIC en macrostimulation apparaît hautement localisée. Elle l'est encore plus avec des microstimulations, avec lesquelles il a été démontré que les réponses neuronales à l'échelle microscopique peuvent être très hétérogènes. De simples petites variations dans les conditions initiales de stimulation (localisation, paramètres de stimulations, état du tissu cérébral à l'instant t de la stimulation) semblent s'accompagner de différences substantielles de la réponse provoquée (Tamura et al., 2017).



**Les difficultés techniques sont multiples** pour étudier cette cascade de mécanismes cellulaires de la stimulation électrique à ces différentes échelles :

- La macrostimulation électrique cérébrale directe serait responsable d'une sommation complexe d'effets dans un large volume de tissu cérébral. Déterminer les composants de cette somme, c'est-à-dire les différents effets sur tout un réseau de la stimulation électrique, nécessite théoriquement plusieurs mesures électrophysiologiques simultanées à une échelle très locale mais aussi à longue distance. Or de telles analyses multi-échelles sont techniquement difficiles.

- Les tailles d'échantillon et le nombre de régions cérébrales testées sont souvent limitées au sein d'une même étude. Il devient d'autant plus difficile de prédire ce que sera cette somme d'effets de la macrostimulation et d'extrapoler à l'Homme ces différents modèles, que les effets de la SEIC dépendent aussi très fortement de la morphologie de l'aire corticale stimulée et d'une adéquation entre la géométrie de l'électrode et de la structure stimulée (Butson & McIntyre, 2007).

- L'IRM fonctionnelle n'est pas un outil facilement exploitable dans ce contexte, pour obtenir des informations précises sur le type de modulation neuronale à une échelle très locale, activation ou inhibition, en raison de sa faible résolution temporelle et spatiale. Elle ne permet pas d'étudier cette polarité de la modulation neuronale ni le pattern temporel des effets de la stimulation électrique cérébrale. L'IRM fonctionnelle peut surtout préciser des effets à large échelle de la SEIC, et n'a, à notre connaissance qu'été appliquée chez le malade parkinsonien (Karimi et al., 2008).

**Des données obtenues sur de multiples échelles (Figure 9), souvent de façon indépendante et dissociée, de l'échelle microscopique neuronale à celle de réseaux cérébraux à « longue distance », mais également à plusieurs échelles temporelles, supposent un effort d'intégration et de synthèse, et une grande prudence dans l'interprétation et l'extrapolation des résultats de la micro- à la macrostimulation.**

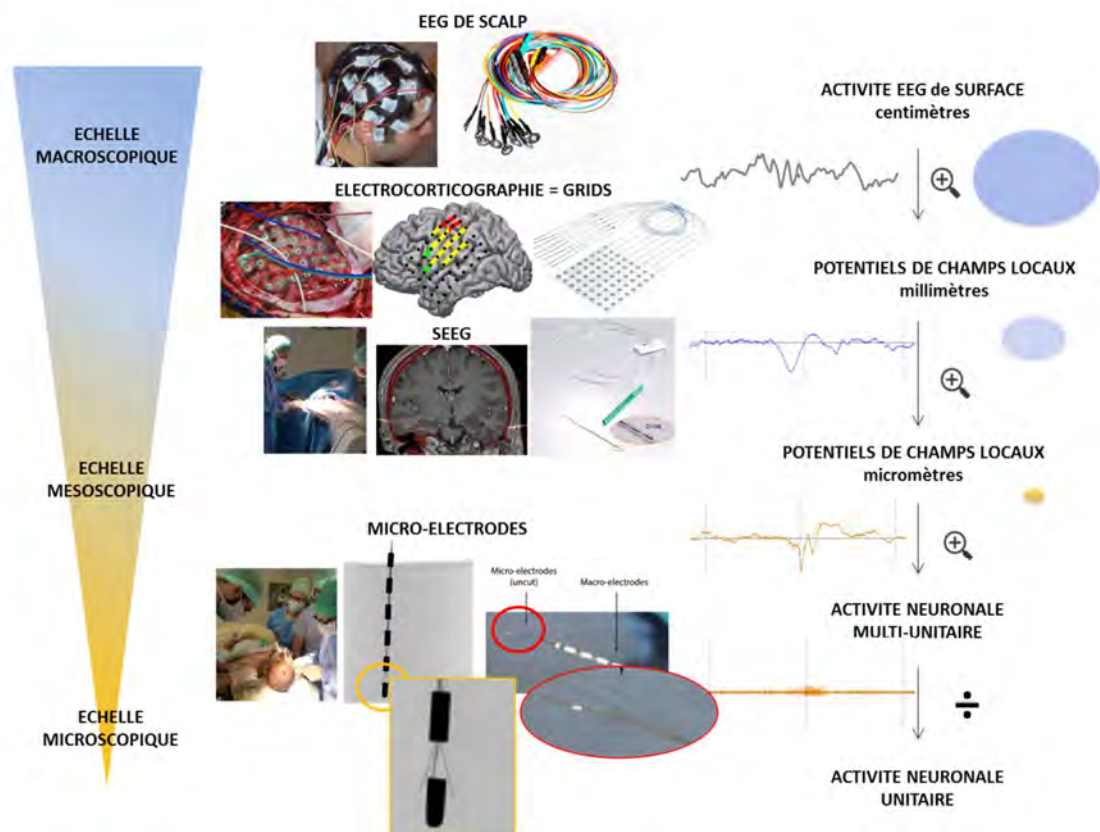


Figure 9 : Différents dispositifs médicaux pour différentes échelles spatiales d'analyse de l'activité électrique cérébrale.

#### 4.2. A l'échelle de réseaux cérébraux

L'impact des SEIC sur les variations de l'activité cérébrale nécessaires à l'apparition du bref moment correspondant à un phénomène expérientiel est peu connu. Pourtant, nous l'avons vu, ces manifestations ont été l'une des motivations et des cautions aux études visant la modulation des réseaux mnésiques. Gloor a théorisé l'induction d'une matrice de connectivité spécifique dans des réseaux largement distribués. Malheureusement, il n'a jamais analysé l'EEG contemporain de l'émergence de ces phénomènes expérientiels. Seuls 3 case-reports (soit les cas de 3 patients seulement) ont traité le signal EEG intracrânien chez des sujets ayant rapporté de telles manifestations : soit par un calcul de connectivité entre différentes régions cérébrales (temporales et extra-temporales) pendant les quelques secondes, *immédiatement après une SEIC*, correspondant à une réminiscence induite (Barbeau et al., 2005a; Bartolomei et al., 2016) ; soit par une analyse spectrale au site de la SEIC ayant induit une réminiscence, *de manière différée*, pendant une tâche mnésique dédiée et adaptée utilisant des concepts similaires au contenu du souvenir induit (Jacobs et

al., 2012). Un seul travail offrant une telle résolution temporelle pendant le déjà-vu existe, avec une analyse du couplage fonctionnel au sein des régions temporales internes, pendant les *quelques secondes suivant immédiatement* l'artefact de 11 SEIC parmi 7 patients épileptiques (Bartolomei et al., 2012).

Actuellement, de nombreuses données convergent vers le fait que tout acte cognitif correspond à l'émergence d'une assemblée neuronale distribuée, spécifique, transitoire et synchrone caractérisée par le niveau de synchronie de ses constituants (Varela et al., 2001). Une connectivité interrégionale dense existe, faisant de chaque région cérébrale la partie d'un réseau étendu (Sporns, 2014). Les interactions, dont la synchronisation, se font à la fois à un niveau local et à large échelle entre différentes régions cérébrales : différentes aires locales coopèrent pour former un réseau global transitoire chacune apportant sa contribution fonctionnelle au processus cognitif (Changeux & Dehaene, 1989; Bressler & Kelso, 2001). Une telle synchronisation d'activité neuronale soutenue est permise grâce aux oscillations cérébrales. Les oscillations cérébrales correspondent à une activité neuronale rythmique prenant la forme d'une onde, générée par des mécanismes neuronaux intrinsèques et par des interactions entre neurones. Ce sont les oscillations qui assurent le transfert d'information à différentes échelles, permettant la synchronisation de réseaux locaux et distants (Buzsáki & Draguhn, 2004).

A une échelle locale, les oscillations créent des fenêtres temporelles (selon la phase du signal oscillatoire) permettant à la cellule neuronale de répondre aux inputs extérieurs. Les neurones encodent l'information en termes de taux de décharge (décharge de potentiels d'action/*neuronal spiking*) mais aussi par une synchronisation temporelle spécifique de ces potentiels d'action. Les oscillations cérébrales, dans des bandes rythmiques particulières, modulent donc l'activité des cellules neuronales (*spiking neuronal*) en influençant la sélection des *inputs* en fonction de la phase du signal oscillatoire à certaines fréquences. Certains phénomènes ne peuvent se produire qu'au cours de ces fenêtres temporelles (comme la *potentialisation à long terme*). Un tel système oscillatoire et de fenêtres temporelles facilite ou module la plasticité synaptique, qu'elle soit hebbienne (l'efficacité synaptique augmente lors d'une stimulation présynaptique répétée et persistante de la cellule postsynaptique ; schématiquement lorsque deux neurones sont excités conjointement, il se crée ou se renforce un lien les unissant) (Magee & Johnston, 1997) ou « *spike time dependent* » (le renforcement ou l'affaiblissement des connexions synaptiques dépend du timing de décharge du neurone présynaptique) (Masquelier et al., 2009).

A une échelle plus large, les oscillations sont importantes pour contrôler le flux d'informations entre différentes régions et pour synchroniser différentes propriétés d'une perception, d'un même objet ou d'une image mentale, propriétés qui nécessitent l'activation de régions distinctes et distantes dans le cerveau (théorie du liage ou *binding theory*) (Treisman, 1996; Engel et al., 2001). Lorsque deux populations neuronales oscillent au même rythme, il leur est possible de synchroniser un grand nombre d'influx nerveux en adoptant la même phase dans leur oscillation. Dans le cadre de cette théorie du liage, les oscillations à haute fréquence (gamma) permettent la synchronisation de populations neuronales dans des aires hautement spécialisées. Les oscillations à basse fréquence (les rythmes lents appartenant aux bandes de fréquence delta, thêta ou alpha) synchronisent quant à elle de larges domaines spatiaux en « liant » (« bind ») ensemble différentes assemblées neuronales spécifiques, selon un timing approprié des oscillations à haute fréquence au sein de chacune de ces assemblées neuronales spécialisées. La bande de fréquence prédominante varie selon le processus cognitif et les régions cérébrales mises en jeu.

Si le rôle des oscillations dans le liage et la synchronisation à différentes échelles a originellement été mis en avant dans les phénomènes perceptifs, il est désormais acquis qu'elles sous-tendent aussi les différentes séquences des processus de mémorisation. Les oscillations sont l'un des mécanismes par lequel est assuré le transfert d'informations entre des régions cérébrales différentes pour l'encodage et la consolidation, et par lequel vont être réactivées des représentations mnésiques nécessaires au rappel d'information en mémoire (Düzel et al., 2010). Parmi les oscillations primordiales pour la mémoire, les bandes thêta (4-8 Hz environ) et gamma (30-100 Hz environ, mais dont la définition fréquentielle peut varier selon les auteurs) sont sûrement celles qui ont été le plus observées et étudiées dans le champ de la mémoire à long terme. Une augmentation de la puissance du signal et de la synchronisation dans les bandes thêta et gamma jouerait un rôle primordial dans l'encodage et la récupération, via des effets sur la plasticité synaptique et sur la coordination d'assemblées neuronales aboutissant à la réactivation des souvenirs. Une augmentation de la synchronisation dans ces bandes de fréquence, en particulier dans l'hippocampe et le néocortex, est par exemple associée à un encodage réussi (Sederberg et al., 2003, 2007; Guderian et al., 2009; Fell & Axmacher, 2011 ; Long et al., 2014).

#### 4.2.1. Des preuves d'une modulation globale des réseaux

Parce que les SEIC correspondent à l'application de stimuli électriques répétitifs, rythmiques, elles exerceraient leur effet principalement par une modulation des oscillations existantes au niveau des potentiels de champs locaux extra-cellulaires similaires à celles enregistrées avec l'EEG intracrânien. La SEIC serait alors capable d'imposer de nouvelles oscillations au sein d'un réseau. Selon une démonstration récente chez des patients épileptiques explorés en SEEG, la SEIC avec des bouffées à haute fréquence (50 Hz) est capable d'entraîner la région stimulée à une fréquence spécifique (45-55 Hz) : la fréquence de la source de stimulation dicte la fréquence de la région stimulée. L'EEG intracrânien enregistre une augmentation de puissance du signal dans une bande de fréquence, spécifique du pattern fréquentiel de la stimulation (Amengual et al., 2017). Cette étude n'a pas été menée pendant une tâche cognitive particulière mais offre ainsi des pistes sur la manière dont la SEIC doit être utilisée et ses paramètres modifiés pour tenter d'avoir un impact sur les réseaux cérébraux. Imposer de nouvelles oscillations peut avoir pour effet la suppression des oscillations responsables de l'effet pathologique. Ainsi dans la maladie de Parkinson, la SCP à la fréquence gamma (fréquence correspondant à celle choisie en pratique clinique courante, 120-130 Hz) aurait un effet thérapeutique en limitant et en remplaçant les oscillations bêta supposées sous-tendre certains symptômes moteurs (Herrington et al., 2016)

Dans le cadre particulier de la neuromodulation des performances mnésiques, certains font l'hypothèse que les SEIC appliquées dans le lobe temporal médial reproduiraient et rendraient plus efficaces les patterns électrophysiologiques normaux nécessaires à la mémoire à long terme (Lee et al., 2013b), donc préférentiellement les interactions thêta-gamma, au sein du lobe temporal médial. Mais ces répercussions ne se limiteraient pas au lobe temporal médial, elles se répandraient sur tout le réseau de la mémoire.

Contrairement à des SEIC sans effet clinique, les SEIC induisant des réminiscences s'accompagnent d'une augmentation du couplage fonctionnel de différentes régions cérébrales, qui peuvent être distantes du site de stimulation et appartenir à différents lobes. Ainsi, par exemple une SEIC ne semble pouvoir induire une réminiscence que si différentes structures cérébrales comme le cortex périrhinal, l'hippocampe ou d'autres structures limbiques, ainsi que le cortex visuel primaire sont impliquées dans une post-décharge et sont synchronisées dans la bande thêta (Barbeau et al., 2005).

L'étude d'Hamani et al. a révélé que la stimulation du fornix entraînait des changements d'activité dans les structures temporales mésiales ipsilatérales et le gyrus parahippocampique (Hamani et al., 2008). La même équipe (Laxton et al., 2010) montrera une activation temporelle

spécifique des projections efférentes du fornix. Le pic de la première réponse évoquée après la stimulation était localisé dans l'hippocampe homolatéral et le gyrus parahippocampique (latence de 38-52 ms), suivie d'une activation du gyrus cingulaire homolatéral et du précunéus (latences de 102-256 ms). La stimulation du fornix entraîne donc une activation directe et transsynaptique séquentielles des voies efférentes de la structure stimulée au sein du circuit mnésique.

#### **4.2.2. Effets spécifiques des SEIC sur la fréquence gamma**

Les activités gamma des potentiels de champs locaux, entre 40 Hz (ou 30 Hz selon les auteurs) et 150 Hz, sont associées à différentes fonctions cognitives, de la perception à l'attention, en passant par des processus mnésiques (Tallon-baudry & Bertrand, 1999; Fries, 2009; Düzel et al., 2010; Nyhus & Curran, 2010; Fries, 2015). Les synchronies dans cette bande sont le reflet de l'activité de petits réseaux neuronaux locaux dans des aires spécialisées hautement associatives et perceptuelles (Fries, 2005, 2015). Elles participeraient au liage (binding) transitoire de ces populations neuronales distribuées qui traitent une information ciblée ou une représentation. Générées par des assemblées neuronales locales supportant des processus cognitifs bien ciblés pendant une tâche, elles sont donc considérées comme des biomarqueurs permettant une cartographie fonctionnelle (Crone et al., 2006; Lachaux et al., 2012).

Les activités gamma (30-100 Hz) tiendraient un rôle central dans la mémoire à long terme (Jensen et al., 2007; Jerbi et al., 2009). Elles sont impliquées dans l'activation d'une représentation corticale perceptuelle et sémantique d'un objet (Tallon-Baudry et al., 1999). Une augmentation de puissance gamma et une synchronisation de phase entre sites distants dans cette bande de fréquence correspondraient à l'activation récurrente d'assemblées cellulaires reflétant l'accès à des traces mnésiques existantes, mais également la formation de nouvelles représentations corticales (Gruber et al. 2004). La puissance dans la bande gamma est donc en lien avec les performances mnésiques : la puissance moyenne gamma induite par des items correctement rappelés est significativement différente de celle induite par des items oubliés, au cours de tâches mnésiques (Kahana, 2006; Sederberg et al., 2007).

Les études qui ont démontré un effet positif des SEIC sur les fonctions mnésiques ou une induction de phénomènes expérientiels par la SEIC ont utilisé majoritairement des fréquences de stimulation dans une large bande gamma : 40, 50, 100 voire 200 Hz (Suthana & Fried, 2014; Kucewicz

et al., 2016) appuyant l'hypothèse que l'application d'un courant à une fréquence donnée pourrait moduler les oscillations neuronales à une fréquence similaire (Amengual et al., 2017). On trouve en effet de plus en plus de preuves que ces activités gamma pourraient être modulées artificiellement par une SEIC.

Jacobs et al. (2012) ont décrit le cas d'un patient épileptique exploré en électrocorticographie ayant rapporté plusieurs souvenirs autobiographiques sémantiques en lien avec son lycée, lors de SEIC à 50 Hz du gyrus occipito-temporal gauche. Les auteurs n'ont pas étudié spécifiquement le signal électroencéphalographique au cours de chaque réminiscence, mais ont proposé au sujet une tâche de rappel en mémoire autobiographique avec des questions qui avaient un rapport avec son lycée, et d'autres non, pendant la phase d'exploration par grilles sous-durales. Cette tâche cognitive a été spécifiquement créée après les SEIC et proposée au cours de la même exploration pré-chirurgicale. Au site des SEIC (au niveau du gyrus occipito-temporal gauche), lors de la tâche autobiographique, les souvenirs rapportés en lien avec le lycée du patient, s'accompagnaient d'une activité dans la bande gamma significativement différente (puissance plus basse) du rappel d'informations qui n'avaient aucun rapport avec ce concept « lycée du patient ». Ils en concluent qu'il existerait probablement, sous le site de stimulation, une population neuronale codant spécifiquement pour un concept abstrait « lycée du patient », et que la SEIC à haute fréquence reproduirait un pattern normal d'activité dans la bande gamma au site de stimulation, ce site de stimulation étant l'une des sous-unités du réseau capable de permettre l'émergence du souvenir. Dans leur hypothèse, ce pattern normal impliquerait l'inhibition (diminution de la puissance gamma) par la SEIC de l'activité de certaines colonnes neuronales spécifiques du concept, situées immédiatement sous l'électrode.

Kuciewicz et al. (2017) ont testé les effets de la SEIC à 50 Hz sur l'activité gamma et les performances à une tâche mnésique dans 4 régions cérébrales appartenant au réseau de la mémoire déclarative (région parahippocampique, cortex préfrontal, hippocampe et cortex temporal latéral). Ils observent une modulation de l'activité gamma haute entre 62 et 118 Hz, par la SEIC appliquée pendant une tâche d'encodage de mot. La modulation du gamma haut est corrélée avec les effets comportementaux de la SEIC dans une région cérébrale donnée : l'activité gamma était diminuée dans les régions où la stimulation diminuait les performances, elle était augmentée dans les régions où la SEIC augmentait les performances. Ces résultats suggèrent que le type de modulation de l'activité gamma dans une région cérébrale donnée pourrait être utilisé comme biomarqueur des régions à cibler préférentiellement pour la SEIC afin d'obtenir une meilleure efficacité de celle-ci. Mais ces résultats sont à prendre avec précaution, car ces modifications d'activités gamma en lien avec la SEIC ont été évaluées aux sites de stimulation, pendant des blocs dits « stimulés » de plusieurs mots avec

SEIC lors de certains mots, et des blocs dit « non stimulés » sans aucune SEIC. L'analyse de l'activité gamma n'était pas faite directement pendant ou après la stimulation, mais pendant les mots du bloc stimulé sans SEIC concomitante, les périodes correspondant aux items pendant lesquels la SEIC a été appliquée étant retirés en raison de l'artefact de stimulation.

#### **4.2.3. Effets spécifiques des SEIC sur la fréquence thêta**

Le rythme thêta est indissociable de tout processus mnésique. Il est en effet désormais acquis que les oscillations lentes synchronisent les réseaux sur de longues distances : le rythme thêta est avant tout retrouvé dans des régions cérébrales beaucoup plus étendues que les réponses focales gamma (Buzsáki & Draguhn, 2004). Les oscillations thêta fournissent un cadre et un support temporels pour la représentation des épisodes et des séquences composant nos souvenirs en mémoire à long terme (Fell & Axmacher, 2011; Lisman & Jensen, 2013). Une majoration de la puissance thêta hippocampique est ainsi observée précocement au moment du rappel de souvenirs épisodiques (Burke et al., 2014) avant la présentation d'un stimulus prédit la formation réussie d'un souvenir chez l'Homme (Lega et al., 2011; Mormann et al., 2005). Inversement, d'autres études ont observé une réduction de la puissance thêta dans l'hippocampe durant l'encodage mnésique au cours de paradigmes supposés être dépendants de l'hippocampe (Sederberg et al., 2007, Fell et al., 2008, Burke et al., 2013).

En mémoire à long terme, les oscillations thêta seraient ainsi l'un des médiateurs du transfert d'informations entre les systèmes hippocampiques et corticaux associatifs (Nyhus & Curran, 2010; Stella & Treves, 2011), en particulier pour le rappel d'un souvenir autobiographique (Steinvorth et al., 2010; Fuentemilla et al., 2014). Elles permettent le liage (binding) de représentations corticales très distribuées pendant la recollection. La recollection est ainsi associée à une augmentation de l'activité dans un réseau éparse et synchronisé dans la bande thêta, incluant les cortex mésio-temporaux, préfrontaux, le précuneus et le cortex visuel entre autres (Guderian & Düzel, 2005; Fuentemilla et al., 2014).

La phase oscillatoire du cycle thêta serait un paramètre majeur à la base de ce transfert d'informations entre différentes structures. Il existe une synchronisation de phase dans la bande thêta



entre l'hippocampe et le cortex rhinal pendant l'encodage (Fell et al., 2008) et entre l'hippocampe et les régions néocorticales pendant le rappel de souvenirs (Sirota et al., 2006 ; Fell & Axmacher, 2011).

Les oscillations rapides, comme le rythme gamma, synchronisent quant à elle des assemblées cellulaires sur des échelles spatiales relativement limitées et spécialisées, comme nous l'avons vu précédemment. L'intégration spatiale d'une échelle locale à une échelle globale nécessite des temps d'intégration plus longs et, par conséquent, une «horloge» plus lente (Jensen et al., 2007). C'est pourquoi, outre des interactions au sein même de la bande thêta entre différentes régions cérébrales, le *binding* de représentations distribuées, ces dernières étant supportées par des populations neuronales localisées spécialisées elles-mêmes synchronisées dans la bande gamma, implique des interactions dynamiques entre ces deux bandes de fréquence. De telles interactions (*cross-frequency coupling*) se font via le *phase amplitude coupling*, dans lequel l'amplitude de l'oscillation gamma (puissance du signal dans la bande gamma) est modulée par la phase de l'oscillation thêta (Canolty & Knight, 2010; Jensen & Colgin, 2007). La modulation de l'activité gamma par le cycle thêta varierait en fonction des performances en mémoire de reconnaissance, et serait potentiellement en lien avec la réussite de l'encodage et du rappel, respectivement dans le cortex périrhinal et dans l'hippocampe (Mormann et al., 2005). Les oscillations gamma pourraient apparaître à une phase particulière du cycle thêta et recruter les assemblées neuronales nécessaires à une tâche ou un processus mnésique donné(e) à un instant donné. Le rythme thêta a alors une fonction d'intégration de plusieurs réseaux fonctionnels, chacun associé à une activité gamma particulière, sur des périodes de temps plus longues.

A l'échelle neuronale, la transmission synaptique et la plasticité dépendraient de la phase du rythme thêta. Une augmentation de la puissance et une synchronisation dans la bande thêta est observée dans l'encodage de nouvelles informations en contrôlant et en facilitant la potentialisation à long terme. Les inputs arrivant au niveau dendritique à la phase positive du rythme thêta seraient préférentiellement à l'origine de la potentialisation à long terme, ceux arrivant à la phase négative entraîneraient l'inverse (Orr et al., 2001; Villarreal et al., 2007). Au-delà d'un possible rôle sur la potentialisation à long-terme, la phase du cycle oscillatoire du rythme thêta orchestrerait la séparation du rappel et de l'encodage au niveau de la formation hippocampique et des structures qui lui sont connectées (Buzsáki, 2002; Hasselmo, 2005). L'encodage de nouvelles informations et le rappel ne surviennent pas nécessairement à chaque cycle thêta et ces deux séquences d'un processus mnésique ne surviennent pas obligatoirement pendant le même cycle. Un autre cadre théorique pour les interactions entre fréquences différentes se fonde sur la notion de codage de phase (*phase coding*), à savoir que différentes informations sont codées à différentes phases du cycle thêta. Suivant un tel

schéma théorique, les oscillations gamma divisent le cycle thêta en « intervalles de temps », qui segmentent plusieurs représentations actives dans le temps (Lisman & Idiart, 1995).

Des manipulations des oscillations thêta chez le rat (4–12 Hz) confirment leur rôle crucial dans les fonctions mnésiques, notamment en mémoire visuo-spatiale (Buzsáki, 2005; McNaughton et al., 2006). L'EEG hippocampique chez le rat en situation d'apprentissage ou d'exploration d'un environnement est dominé par des ondes lentes dans une bande de fréquence de 4 à 7 Hz (thêta) (O'Keefe & Nadel, 1978). Les neurones déchargent alors sous forme de courtes bouffées de potentiels d'action en phase avec ce rythme thêta (Bland et al., 1980). Dans les années 1980, de tels résultats ont été à l'origine de l'idée de stimuler les axones de la formation hippocampique en mimant ces patterns oscillatoires physiologiques. La délivrance de microstimulations suivant un pattern fréquentiel thêta (*theta burst stimulation*) sur des coupes hippocampiques de rat, in vitro, apparaissait optimal pour l'induction d'une potentialisation à long terme de l'hippocampe comparativement à d'autres patterns fréquentiels (Larson et al., 1986). Plus récemment, des microstimulations à 7,7 Hz du noyau septal médial chez un modèle de rat cérébrolésé, in vivo (modèle rat avec lésions de traumatisme crânien, résultant en une diminution des oscillations thêta hippocampique, corrélée à une baisse des performances mnésiques – en mémoire visuo-spatiale notamment), ont permis d'augmenter la puissance des oscillations thêta hippocampiques et les performances mnésiques. Des SEIC à 100 Hz n'apportait aucun bénéfice, suggérant un effet bénéfique spécifique de la fréquence thêta (Lee et al., 2015).

La stratégie de mimer le pattern oscillatoire thêta dans les SEIC rythmiques délivrées dans le but de modifier nos capacités mnésiques n'a pour l'instant été que très peu testée chez l'Homme. On ne compte que deux études qui testent des SEIC en theta burst, en macrostimulation dans le cortex temporal latéral (Kim et al., 2018) et en microstimulation dans le cortex entorhinal (Titiz et al., 2017), qui donnent des résultats contradictoires, respectivement une diminution et une amélioration des performances mnésiques.

Pourtant, chez l'Homme, une modulation de ces oscillations thêta pourrait être une condition à l'activation des réseaux mnésiques par les SEIC. Des stimulations rythmiques délivrées via les SEIC entraîneraient à la fois des effets sur la puissance du signal thêta et des effets sur la phase du signal oscillatoire dans cette fréquence avec un reset de phase (phase resetting). Mais la littérature apporte là-encore des résultats contradictoires. Des réminiscences ne pourraient être induites par la SEIC (*délivrée à 50 Hz* dans cette étude) que si de multiples régions comme le cortex périrhinal, l'hippocampe ou le néocortex visuel, sont impliquées dans une post-décharge avec une forte puissance

thêta induite par la SEIC et qu'elles sont synchronisées dans cette bande thêta (Barbeau et al., 2005a). Inversement, un travail très récent suggère que la SEIC pourrait réduire la synchronisation dans la bande thêta (plus précisément le *theta phase coupling*) lors du rappel mnésique (Kim et al., 2018). Des SEIC (en *theta bursts* dans cette étude) sur les deux nœuds les plus synchronisés dans la bande thêta avec les autres nœuds du réseau lors du rappel d'informations spatiales, altèrent les performances en rappel de ce type d'informations. Ces baisses de performances comportementales s'accompagnent d'une désynchronisation thêta de ce réseau. Dans leur étude suggérant une amélioration des performances mnésiques par des SEIC entorhinales, Suthana et al. (2012) ont avancé que ces SEIC (50 Hz) produisaient leur effet par un reset de phase des oscillations hippocampiques dans la bande thêta. Ce résultat semble cohérent avec des données chez l'animal où le reset de phase (*phase resetting*) faciliterait la potentialisation à long terme (McCartney et al., 2004). Ce résultat n'a toutefois pas été reproduit par des SEIC du même type dans le cortex entorhinal (Jacobs et al., 2016). Joshua Jacobs et ses collaborateurs considèrent que ce qui a été interprété comme un reset de phase par l'équipe de Suthana n'était qu'un effet transitoire artéfactuel au moment de l'application et de l'arrêt de la stimulation, au site de stimulation.

#### **4.3. Les effets à l'échelle neuronale de la stimulation**

##### **4.3.1. Les effets neuronaux de la microstimulation**

Dans les années 60 et 70, des expérimentations sur des coupes de cerveau animal ont pu démontrer que le premier effet de la stimulation électrique dans le système nerveux central était l'induction (génération) de potentiels d'action au niveau des axones (Ranck, 1975). Quand une stimulation extracellulaire est appliquée en substance grise, ce sont d'abord les axones qui sont excités plutôt que les corps cellulaires (Nowak & Bullier, 1998b, 1998a). A ce jour, plusieurs résultats suggèrent donc que le site d'activation directe des neurones est le segment initial de l'axone et les nœuds de Ranvier, qui ont les plus hauts taux de concentration en canaux sodiques et donc le plus haut niveau d'excitabilité. La contribution des dendrites et des corps neuronaux n'est que mineure comparativement aux axones dans l'activation neuronale (Ranck, 1975; Rattay, 1999; Rattay & Wenger, 2010).

Le principe fondamental de l'application d'un courant électrique sur un processus neuronal est d'initier une réponse fonctionnelle en dépolarisant la membrane de cellules excitables. Cette

dépolarisation est produite par un flux de courant ionique entre deux électrodes (ou plus), dont l'une est très proche du tissu cible. L'application du courant électrique induit un changement de voltage transmembranaire qui entraîne l'ouverture des canaux sodiques voltages dépendants sur un axone. Une stimulation électrique externe peut générer artificiellement des potentiels d'action sur une fibre nerveuse : les courants cathodiques ou anodiques ont pour répercussion une redistribution des charges le long de la membrane. La stimulation cathodique entraîne une accumulation des charges à l'extérieur de la membrane et donc dépolarise la membrane sous l'extrémité de l'électrode. Une hyperpolarisation se produit à une certaine distance du site de stimulation par voie de conséquence, en raison d'un mouvement de charge positive vers l'espace intracellulaire. Une stimulation anodique produit l'effet inverse (une hyperpolarisation sous la membrane et une dépolarisation à distance) (Vincent et al., 2015).

Les SEIC bipolaires, les plus couramment employées, sont utilisées pour obliger le courant à ne se propager que dans une seule direction. La fibre nerveuse reçoit alors des stimulations cathodiques et anodiques. Une extrémité de l'électrode délivre un courant négatif, la cathode, et l'autre un courant positif (l'anode). En augmentant la largeur de l'hyperpolarisation, c'est-à-dire l'amplitude du courant, le potentiel d'action qui est généré par la cathode peut être bloqué (Ranck, 1975; Vincent et al., 2015). Chez l'Homme, ces SEIC bipolaires sont délivrées entre deux contacts de la macro- ou micro-électrode.

La phase cathodique du pulse de stimulation génère une dépolarisation membranaire dans les nœuds de Ranvier à proximité du contact de l'électrode. La magnitude de la dépolarisation est alors dépendante de la forme et de la trajectoire de l'axone, ainsi que de sa proximité avec l'électrode de contact. Si l'amplitude de stimulation est suffisante pour générer une dépolarisation qui dépasse le seuil d'activation de l'axone, un potentiel d'action sera généré et pourra se propager dans les deux directions à la fois orthodromique et antidromique, avec une efficacité dans ces deux directions (McIntyre & Anderson, 2016).

Une certaine quantité de courant est nécessaire pour moduler/activer directement un neurone : elle est proportionnelle au carré de la distance entre le neurone (son corps cellulaire) et l'extrémité de l'électrode. Cette relation a été obtenue par des études chez le rongeur, le chat ou les primates sur des neurones corticaux ou cortico-spinaux en microstimulation (Stoney et al., 1968 ; Asanuma et al., 1976). Une fois que les potentiels d'action ont été générés, leur propagation vers la terminaison synaptique de l'axone entraîne la libération synaptique de neurotransmetteurs. Parce que les éléments axonaux intrinsèques sont abondants dans le néocortex et la plupart des autres structures de la substance grise du système nerveux central, on doit s'attendre à ce que les effets antidromiques

locaux et/ou les effets orthodromiques synaptiques exercent la majeure partie de l'effet de stimulation même si seulement un petit nombre de corps neuronaux ont été stimulés directement.

La stimulation électrique doit également être suffisamment longue et intense pour induire un changement du potentiel membranaire qui dépasse le seuil naturel d'excitation neuronale, selon une loi du tout ou rien. L'intensité de stimulation nécessaire diminue si la durée de stimulation augmente (Vincent et al., 2015). Il a longtemps été retenu comme règle générale que les microstimulations électriques activaient une sphère de neurones autour de l'extrémité de l'électrode, cette sphère augmentant en taille avec l'augmentation du courant (Stoney et al., 1968; Tehovnik, 1996). Selon cette hypothèse, on estime la population de neurones directement activée par une petite impulsion de courant (par exemple, entre 10 et 100  $\mu$ A et pulse de 0,2 ms) se trouve dans un rayon autour de l'électrode de 100 à 450 micromètres (Stoney et al., 1968) et qu'elle excite ainsi quelques milliers de cellules directement (Tehovnik, 1996). Des données plus récentes, utilisant la microstimulation et l'imagerie calcique, suggèrent toutefois que des SEIC à faible intensité entraînent l'activation d'une population de neurones plus éparpillée et distribuée (Histed et al., 2009).

Les effets de la SEIC seraient très sensibles à la région cérébrale qui est stimulée sur une échelle spatiale très limitée. Par exemple, chez des singes préalablement entraînés à une tâche de mémoire de reconnaissance visuelle avec présentation d'objets, la microstimulation électrique d'un « hotspot » bien précis du cortex périrhinal où se trouvent un grand nombre de neurones spécifiques d'un stimulus, permet aux singes de reconnaître l'item comme familier. Mais stimuler juste à la périphérie de ce même hotspot (donc avec une variation de la position de l'électrode de stimulation à l'échelle micrométrique) entraîne l'effet inverse, en leur faisant reconnaître à tort l'item (pourtant préalablement présenté) comme nouveau (Tamura et al., 2017). Les auteurs font l'hypothèse que, sur la base des nombreuses connexions inhibitrices intrinsèques et locales des neurones du hotspot avec des neurones voisins au sein même du cortex périrhinal et des projections à plus longue distance vers des régions adjacentes, la stimulation électrique de ce hotspot pourrait inhiber les régions voisines en périphérie ce qui n'aurait pas d'impact sur les performances à la tâche. Tandis que stimuler les neurones en périphérie viendrait inhiber ceux du hotspot spécifique du stimulus avec pour conséquence l'induction d'un biais.

Il faut enfin ajouter un effet potentiel de la SEIC sur des cibles non neuronales. A titre d'exemple, la glie est très probablement directement et indirectement influencée par la stimulation. De plus en plus de preuves suggèrent un rôle important du tissu non neuronal dans la modulation des cascades moléculaires et donc de l'activité neuronale, induite par la stimulation électrique cérébrale (McIntyre & Anderson, 2016).

Dans tous les cas, chaque potentiel d'action peut entraîner des centaines d'événements synaptiques en raison de l'importante arborisation axonale propre à chaque neurone.

#### **4.3.2. Les effets neuronaux de la stimulation avec macroélectrodes**

Ces résultats obtenus par l'étude de la microstimulation sont difficilement généralisables à toutes les structures cérébrales, puisque la densité et la composition neuronale varient en fonction des structures cérébrales. Plus largement la généralisation à la macrostimulation de ces observations à l'échelle neuronale reste encore acrobatique et hypothétique. S'il est possible d'obtenir une estimation correcte de l'extension du courant efficace et de la charge de courant délivré à l'extrémité d'une microélectrode (Tehovnik et al., 2006) ou entre deux macrocontacts (**Tableau – Annexe 1**), un certain nombre de questions sur l'étendue et le mode de propagation du signal et de ses effets après une SEIC utilisant des macroélectrodes ne sont pas résolues. Est-ce qu'il reste au niveau local, entre ces deux macrocontacts ? Est-ce qu'il existe un effet sur des régions éloignées ?

Par l'étude de phénomènes lumineux induits par la SEIC du cortex visuel en électrocorticographie et une corrélation avec la position rétinotopique de ces stimulations dans les champs récepteurs, Winawer et Parvizi ont démontré qu'il existait une relation entre la magnitude de la charge de courant délivrée par la macrostimulation et la taille de l'aire corticale affectée (Winawer & Parvizi, 2016). On pourrait donc penser, en se limitant aux conclusions de cette étude en électrocorticographie, à une simple propagation en tache d'huile de la masse neuronale activée parallèlement à l'importance de la stimulation électrique.

Mais ces données ne sont pas totalement en correspondance avec celles obtenues lors de la microstimulation. L'utilisation de l'imagerie calcique (*two-photon calcium*) chez l'animal après microstimulation (une méthode permettant d'observer l'activation des neurones sans être gêné par les artéfacts électriques de saturation du signal au site de stimulation) a démontré que le principal effet d'une augmentation de la charge du courant serait plutôt une augmentation de la densité de neurones au sein d'une région qui est définie par les projections axonales, donc éparées et non limitées à un simple périmètre autour de l'électrode. Les effets se propagent bien à distance de l'électrode (Histed et al., 2009). Cette distance peut être importante, puisque la microstimulation aurait la capacité d'inhiber des régions corticales dont on aurait stimuler les afférences (Logothetis et al., 2010).

Logothetis et al. (2010) ont employé simultanément la microstimulation électrique, l'électrophysiologie et l'IRM fonctionnelle pour démontrer que la stimulation pouvait engendrer une activation comme une inhibition de l'activité dans des structures cérébrales dont les afférences ont été stimulées, dépendant du site de stimulation et de la fréquence de stimulation. Dans l'exemple spécifique de la SEIC via des macroélectrodes du noyau sous-thalamique (NST) dans la maladie de Parkinson, en prenant en compte entre autres la densité neuronale du noyau sous-thalamique et du globus pallidal interne (GPI), ainsi que le nombre de synapses du NST au GPI estime qu'un pulse de SCP pourrait théoriquement entraîner 60 millions d'événements synaptiques dans le globus pallidum par stimulation directe du NST (McIntyre & Anderson, 2016).

En résumé, en restant prudent car certains résultats ont été obtenus en microstimulation (Histed et al., 2009; Logothetis et al., 2010) et d'autres par estimation et simulation (McIntyre et al., 2004), les données actuellement disponibles suggèrent qu'une augmentation de la charge de courant délivrée entraîne non seulement une augmentation du nombre de neurones activés ou plutôt modulés au sein de la région stimulée mais également une extension de cette modulation au travers de connections fonctionnelles dans des régions éloignées. Ce n'est que l'année dernière qu'une étude chez des patients épileptiques pharmacorésistants a réussi à coupler l'IRM fonctionnelle à des macrostimulations en électrocorticographie, démontrant des modifications de connectivités à large échelle de SEIC dont l'intensité n'était pourtant pas suffisante pour induire des effets cliniques et comportementaux visibles (Oya et al., 2017).

Chez l'Homme, des travaux ont donc exploré in vivo l'importance de la propagation de la décharge épileptique (quantification de l'étendue de tissu affecté par la stimulation électrique cérébrale dans le cortex cérébral humain) au sein de potentiels de champs locaux (Winawer & Parvizi, 2016) et des variations des patterns de connectivité à l'échelle de tout un réseau (Oya et al., 2017). Mais l'impact direct des SEIC sur l'activité neuronale n'a été que très peu exploré. Les principales études sur des neurones unitaires ont été menées dans le cadre de la SCP pour le traitement de la maladie de Parkinson, avec des données sur les modifications de décharge neuronale après SEIC dans le thalamus ou d'autres noyaux gris centraux (Dostrovsky & Lozano, 2002). Ces résultats restent difficilement généralisables aux autres régions corticales, notamment temporelles internes, cyto-architectoniquement différentes. De rares expériences chez l'animal, toujours dans le cadre de la maladie de Parkinson (Johnson et al., 2008) ou dans le cadre de la microstimulation chez le singe (Tehovnic et al., 2006 ; Logothetis et al., 2010) proposent que les SEIC inhiberaient l'activité neuronale locale, et que c'est cette inhibition locale qui modulerait de plus larges réseaux. Là-encore, aucune donnée n'existe chez l'Homme applicable au modèle de la mémoire et des stimulations avec macroélectrodes.

Un autre hypothèse, qui n'est pas incompatible avec les données précédents, est qu'un des principes de base à l'origine des effets de la neuromodulation serait d'obtenir un *entraînement* du réseau, donc d'un système oscillatoire, à une fréquence déterminée par la stimulation (Johnson et al., 2008; McConnell et al., 2012). Mais là-encore peu d'études apportent une analyse détaillée des signaux électrophysiologiques pendant et après la SEIC (Johnson et al., 2013). Seul le modèle de la SCP dans la maladie de Parkinson a permis de démontrer que la SEIC était capable de moduler efficacement l'activité oscillatoire cérébrale (Herrington et al., 2016). Les données expérimentales (Dorval et al., 2010; Rosin et al., 2011) et computationnelles (So et al., 2012) convergent vers le fait que la SEIC corrige les symptômes extra-pyramidaux en se surimposant et en prenant l'ascendant sur les activités neuronales pathologiques et en régularisant le pattern de décharge neuronale. Ainsi chez le sujet parkinsonien, la SCP à haute fréquence (aux alentours de 100 Hz) est efficace en supprimant des oscillations pathologiques au sein de la boucle motrice, dans la bande bêta, (Blumenfeld & Brontë-Stewart, 2015) et entraine les neurones des noyaux gris centraux à d'autres fréquences. L'efficacité de la SCP à haute fréquence découlerait de sa capacité à remplacer les patterns de décharge neuronaux pathologiques dans les ganglions de la base en induisant un nouveau pattern régularisé d'activité neuronale synchrone.

Malheureusement, aucune donnée appuyant cette hypothèse n'existe à notre connaissance pour les SEIC chez le sujet épileptique ou pour la neuromodulation mnésique. **Les données sur les effets locaux ou longue distance de la SEIC dans le cadre de l'épilepsie ou de la neuromodulation mnésique chez l'Homme sont quasiment inexistantes.** Des mesures dans des conditions comparables à la chirurgie éveillée, à la SCP thérapeutique dans d'autres contextes que la maladie de Parkinson ou en SEEG manquent. Il n'existe pas à notre connaissance d'enregistrement neuronal contemporain des mêmes conditions (opératoire, au lit du malade...) dans le domaine de la mémoire ou de l'épilepsie. La plupart des études se font soit en laboratoire in vitro, soit sur des modèles animaux in vivo.



Bien qu'il s'agisse de la base de la cascade des effets à différentes échelles des SEIC, **leur impact direct au niveau local, sur l'activité neuronale et sur les potentiels de champs locaux, reste incertain pour de multiples raisons** (Borchers et al., 2012) :

- **Un trop faible nombre d'études** : Peu de travaux se sont penchés sur les effets neuronaux de la SEIC, malgré plus de 150 ans d'utilisation. Le peu de connaissances de l'effet des SEIC à l'échelle neuronale est probablement la raison principale qui explique le choix empirique des paramètres de stimulation. On dispose surtout de données anciennes et chez l'animal (Ranck, 1975). Il n'existe pas à notre connaissance de données in vivo chez l'Homme sur les modifications d'activité de neurones unitaires, en fonction des paramètres des SEIC, dans le champ spécifique de l'épilepsie et de la mémoire. La plupart des résultats ont été obtenus par des techniques de microstimulation in vitro, in vivo ou par des modèles neuronaux virtuels, avant tout dans la maladie de Parkinson. Les rares disponibles dans le domaine de la mémoire sont des données de microstimulation in vitro ou chez l'animal (rat ou singe rhésus). Pour entrevoir les effets de la SEIC sur les structures mnésiques, il est donc nécessaire d'élargir et de collecter des informations dans une littérature visant d'autres cibles, comme la vision, la neuromodulation des noyaux gris centraux dans la maladie de Parkinson, et en majorité effectué sur des modèles animaux ou in vitro, avec toutes les limites et le biais de telles extrapolations.
- **Un problème d'échelles** : La généralisation à la macrostimulation des observations neuronales à l'échelle de la microstimulation reste encore hasardeuse. Les études disponibles proposant des analyses à différentes échelles, sont très rares et ont été avant tout obtenues chez l'animal (Pollen 1975, 2004). Malgré différentes tentatives de revue (Vitek, 2008 ; Borchers et al., 2012; Mandonnet et al., 2010; Vincent et al., 2015), il est encore difficile de relier ces effets à différentes échelles en une hypothèse uniciste et globale pour expliquer comment la neuromodulation électrique cérébrale, comme elle est utilisée en pratique clinique actuellement, aboutit à certains effets comportementaux, cliniques et thérapeutiques (McIntyre & Anderson, 2016).

Plusieurs questions n'ont donc été que partiellement résolues. Quelle est la réelle étendue spatiale de la réponse à une macrostimulation ? S'il existe une extension, dans quelle direction ? Quels sont les effets aux différentes échelles : locales et à distance sur les cellules neuronales ? Quel est le type d'élément neuronal (corps cellulaire vs. axones ou dendrites) affectés par une SEIC ? Quel est le type de neurones (identité cellulaire, interneurone ou cellules principales) ou la proportion de chacun de ces types qui est excité(e) (ou inhibé(e)) à différentes distances de la source de la SEIC ? Dans quelle mesure peut-on généraliser à la neuromodulation à visée thérapeutique (macrostimulation), des résultats obtenus in vitro ou avec des modèles animaux en microstimulation ? Toutes ces questions doivent trouver des réponses dans un contexte où sont menés de protocoles de SEIC très hétérogènes qui utilisent souvent des courants importants.

- **Un problème de modèle** : La compréhension des effets de la SEIC sur la mémoire humaine doit prendre en compte non seulement des différences d'échelles mais aussi des différences de modèle (humain vs animal, modèles vivants pathologiques différents – syndrome de Rett chez le rat, singe rhésus parkinsonien, modèles in vitro). Si nous prenons l'exemple des effets neuronaux de l'un des paramètres électriques des SEIC, la fréquence, il faut extrapoler à l'Homme des données obtenues chez le singe rhésus (Johnson et al., 2008; Vitek, 2002) et dans la maladie de Parkinson (McIntyre et al., 2004b).

Est-il pertinent de comparer des données obtenues dans des noyaux gris centraux, dont la densité et la composition en neurones est différente de celles du cortex temporal ou des structures temporales internes, et dont le réseau (la boucle motrice) est complètement différent de celui de la mémoire ?

Il est donc nécessaire de mettre au point de nouvelles études, visant notamment spécifiquement la population épileptique ou des malades atteints d'une pathologie de la mémoire, et des acquisitions multi-échelles simultanées de l'activité neuronale et de larges réseaux sont primordiales pour la compréhension de la cascade d'événements liée à la SEIC, en particulier la macrostimulation.

## 5. Accéder à la dimension électrophysiologique : voies d'accès et paramètres

Un survol de la littérature laisse apparaître au premier abord une large variété de possibilités pour stimuler et activer nos réseaux mnésiques avec :

- différentes cibles de SEIC
- différents paramètres électriques
- différentes électrodes.

### 5.1. Une grande variabilité des cibles de stimulation

Identifier la cible de stimulation idéale est un problème ubiquitaire, valable pour les différents champs pathologiques pour lesquels est testée la neuromodulation électrique.

Les maladies neurologiques sont désormais conceptualisées comme des maladies des « réseaux cérébraux » (Bartolomei et al., 2017). Cette conceptualisation laisserait penser que l'on peut agir sur ces réseaux par n'importe lequel de leurs hubs. Ainsi, de nombreuses cibles ont été choisies pour traiter la maladie de Parkinson : le noyau sous-thalamique, le globus pallidum interne, le cortex moteur primaire ou encore l'aire motrice supplémentaire, parce que toutes ces régions font partie du réseau de la motricité (Johnson et al., 2008). De nombreuses cibles sont testées pour le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante : directement dans la zone épileptogène, dont l'hippocampe (les épilepsies partielles temporales étant les plus fréquentes de ces épilepsies partielles) mais également dans des structures à distance fortement connectées aux autres structures cérébrales comme le thalamus antérieur, le thalamus centro-médian ou encore le cervelet (Fisher & Velasco, 2014; Nune et al., 2015). L'idée de pouvoir stimuler une variété de cibles pour une même fonction est renforcée par l'observation d'effets comportementaux similaires pour des SEIC appliquées dans différentes régions cérébrales comme par exemple le désir de bouger qui peut être induit par des SEIC du cortex pariétal inférieur, de l'aire motrice supplémentaire ou encore du cortex précentral (Penfield & Boldrey, 1937; Desmurget et al., 2009; Fried et al., 1991; Borchers et al., 2012).

Le circuit de Papez, plus largement le circuit limbique, est au centre du réseau de la mémoire épisodique (Aggleton et al., 2016). Il est donc au centre des préoccupations des travaux chez l'animal, et des études précliniques ou cliniques chez l'Homme, visant à moduler la mémoire. De multiples cibles sont choisies pour la SEIC sur ce circuit, suggérant au premier abord que le réseau de la mémoire à long terme est accessible et activable par n'importe laquelle de ses sous-structures.

En reprenant l'exemple des travaux de l'équipe de Lozano, l'hypothèse de pouvoir stimuler tout un réseau à partir de l'un de ses hubs privilégiés est au centre de leur argumentation (Laxton et al., 2010; Senova et al., 2018). Cette équipe considère le fornix comme l'une des options les plus prometteuses pour corriger les déficits mnésiques du sujet atteint de la maladie d'Alzheimer, car ce faisceau de fibres relie certains des noeuds principaux du circuit de Papez (Aggleton & Brown, 1999; Tsivilis et al., 2008). Grâce à cette haute connectivité, il pourrait permettre la neuromodulation de plusieurs régions cérébrales et d'un grand nombre de neurones simultanément, grâce à une stimulation axonale antérograde et rétrograde, alors que le point de départ est un site de neuromodulation unique et hautement focalisé. Cette hypothèse semble en apparence cohérente. Le septum médial (aire correspondant à l'aboutissement de la bandelette olfactive médiale, située sous la partie basse et médiale du lobe frontal et sous la portion antérieure du corps calleux, avec de multiples afférences de l'amygdale, de l'hippocampe, de l'hypothalamus notamment ; et dont l'une principales efférences est la voie septo-hippocampique vers l'hippocampe) serait même une forme de pacemaker pour les oscillations thêta hippocampiques (Buzsáki, 2002; Kang et al., 2015). La SEIC du fornix, où des projections septo-hippocampiques sont présentes, améliorerait le couplage thêta-gamma hippocampique (Shirvalkar et al., 2010).

**D'autres localisations que le fornix sont aussi choisies pour viser les réseaux mnésiques. Ce sont quelques études chez l'animal et l'ensemble des travaux sur les phénomènes expérientiels au cours des bilans pré-chirurgicaux de l'épilepsie qui ont influencé le choix de certaines cibles dans la modulation de nos réseaux mnésiques.**

#### **5.1.1. Les cibles des études menées chez l'animal**

Une augmentation de la neurogenèse après des SEIC ciblées chez l'animal a guidé le choix de certaines structures humaines. La stimulation du **noyau antérieur du thalamus** s'accompagne d'une neurogenèse hippocampique (Toda et al., 2008; Encinas et al., 2011; Hamani et al., 2011). La SEIC de **l'hippocampe** (Brüel-Jungman, 2006), du **cortex entorhinal** (Stone et al., 2011) chez des rongeurs entraine l'intégration de nouvelles cellules dans les circuits neuronaux du gyrus denté.

Complétant ces résultats histologiques, une amélioration des performances comportementales et cognitives de l'animal a pu être observée après la SEIC de différentes cibles. Chez le rat, une stimulation bilatérale du **cortex entorhinal** après 6 semaines (Stone et al., 2011), de la

**région septo-hippocampique** (Lee et al., 2015) ou du **noyau basal de Meynert** (Lee et al., 2016) permettent de meilleures performances en mémoire spatiale. Ces résultats semblent logiques dans la mesure où ces structures ont un rôle dans la navigation spatiale et la mémoire topographique : l'hippocampe contient des cellules de lieu (*place cells*), le cortex entorhinal contient des cellules de grille (*grid cells*) participant au codage de la localisation pendant la navigation de l'animal, retrouvées aussi chez l'Homme ( O'Keefe & Dostrovsky, 1971; Hafting et al., 2005; Moser et al., 2015; Qasim et al., 2018) et la dégénérescence du noyau basal de Meynert (source principale de l'innervation cholinergique du néocortex) ainsi que celle de ses projections cholinergiques corticales, est un des signes anatomopathologique majeur de la maladie d'Alzheimer corrélé à l'atteinte cognitive (Geula & Mesulam, 1996).

### 5.1.2. Les cibles des stimulations induisant des phénomènes expérientiels chez l'Homme

Hughlings Jackson fournira les premières hypothèses physiopathologiques à l'origine des phénomènes expérientiels chez les patients épileptiques. Il ne disposait ni d'imagerie cérébrale ni d'EEG. Mais par des observations cliniques détaillées, des séries autopsiques, le rapprochement à d'autres symptômes dont la valeur localisatrice avait été démontrée (automatismes moteurs, sensations gustatives ou olfactives, peur), il attribuera l'origine du dreamy-state à l'**uncus temporal** (Hughlings Jackson & Colman, 1898; Hughlings Jackson & Stewart, 1898).

Les travaux de Penfield vont dans un premier temps faire « oublier » l'uncus temporal et plus largement le lobe temporal interne. Sa technique d'exploration chirurgicale le contraignait à n'appliquer des stimulations électriques qu'à la surface du cortex temporal surtout latéral ou ventral (Penfield, 1938, 1963). Malgré quelques essais de stimulation profonde et interne, il n'a jamais observé de telles réponses par stimulation de l'uncus temporal (Penfield & Rasmussen, 1950). Les phénomènes expérientiels qu'il a rapportés ont donc toujours été produits par des stimulations appliquées sur **une large zone du néocortex temporal**, qui incluait sa face supérieure, sa face latérale et sa face inféro-médiale (comme le gyrus temporo-occipital). Il nommera d'ailleurs cette zone, *le cortex interprétatif*, puisque sa stimulation, contrairement aux régions péri-rolandiques et visuelles qu'il a largement explorées, était la seule à pouvoir aboutir à des phénomènes expérientiels.

A partir des années 1960, sa cartographie anatomo-fonctionnelle est remise en cause par le développement de la stéréoelectroencéphalographie (Bancaud & Talairach, 1965). L'implantation de macroélectrodes cérébrales profondes rend désormais possible l'étude des sous-structures de la

région temporale médiale. Plusieurs études vont rapporter la production préférentielle de phénomènes expérientiels par leur stimulation plutôt que celles des structures temporales (Mahl et al., 1964; Horowitz et al., 1968; Ferguson et al., 1969; Halgren et al., 1978; Weingarten et al., 1978; Wieser et al. 1979; Gloor et al., 1982). On se ré-intéresse donc en quelque sorte à l'uncus temporal de Hughlings Jackson. Dans l'étude de Bancaud en 1994 (Bancaud et al., 1994), parmi 14 patients en cours de SEEG, 15 SEIC du **néocortex**, 17 **de l'hippocampe antérieur** et 10 **de l'amygdale**, ont évoqué un phénomène expérientiel. En proportion des SEIC effectuées, celles du cortex temporal médial en étaient donc plus fréquemment à l'origine. L'apport de l'IRM encéphalique, le perfectionnement de la SEEG et une meilleure distinction des sous-types de phénomènes expérientiels vont même aboutir à la mise en évidence d'un effet différentiel des SEIC au sein du lobe temporal médial. Parmi une base de données de 280 stimulations en SEEG, les réminiscences étaient plus souvent induites par des SEIC du **cortex perirhinal** alors que le déjà-vu était surtout provoqué par des SEIC du cortex entorhinal (Bartolomei et al., 2004).

Ces multiples travaux depuis les années 1960 ne peuvent faire oublier complètement les résultats de Penfield. Quelques cas cliniques récents en électrocorticographie confirment toujours la possibilité d'activer le rappel de souvenirs par l'application de SEIC sur les structures temporales plus latérales, comme le gyrus occipitotemporal ou fusiforme (Jacobs et al., 2012; Mégevand et al., 2014) ou le gyrus temporal supérieur (Morris et al., 1984; Moriarity et al., 2001).

### 5.1.3. Les cibles choisies pour la neuromodulation mnésique humaine

Toutes les structures précédemment citées ou presque, à l'origine de phénomènes expérientiels chez l'Homme, d'une neurogénèse hippocampique et/ou d'une amélioration des performances mnésiques chez l'animal, ont été testées pour tenter d'accroître les performances mnésiques de sujets humains (**Figure 10**).

Ainsi ont été ciblés :

- **L'amygdale** (Halgren & Wilson, 1985; Inman et al., 2017),
- **Le cortex entorhinal** (Suthana et al., 2012; Jacobs et al., 2016; Titiz et al., 2017)
- **Le cortex périrhinal** (Fell et al., 2013)
- **Le thalamus** (Ojemann, 1975)
- **L'hippocampe** (Halgren & Wilson, 1985; Fell et al., 2013; Suthana et al., 2012; Jacobs et al., 2016)

- Thalamus antérieur**

Cognitive improvement after long-term electrical stimulation of bilateral anterior thalamic nucleus in refractory epilepsy patients  
*seizure*  
 Yoon-Sang Oh<sup>1</sup>, Hye-Jin Kim<sup>2</sup>, Kyung-Jin Lee<sup>3</sup>, Young-In Kim<sup>4</sup>, Sung-Chul Lim<sup>5</sup>, Young-Min Shon<sup>4,6</sup>  
 2012

**Cortex temporal latéral**

Closed-loop stimulation of temporal cortex rescues functional networks and improves memory  
*Neural basis et al.*  
 2018 *nature neuroscience*

**Amygdale**

Direct electrical stimulation of the amygdala enhances declarative memory in humans  
*PNAS*  
 Gary A. Hoge<sup>1,2</sup>, Joseph R. Mantua<sup>1,2</sup>, Kelly R. Bjorn<sup>1,2</sup>, David J. Bow<sup>1</sup>, Jonathan Hanson<sup>1,2</sup>, Daniel L. Brown<sup>1</sup>, Rebecca E. Frazier<sup>1</sup>, Christopher K. Kovach<sup>1</sup>, Robert L. Gross<sup>1,2,3</sup>, and Jan T. Willie<sup>1,2,3</sup>  
 2017

**Fornix**

A Phase I Trial of Deep Brain Stimulation of Memory Circuits in Alzheimer's Disease  
*ANNALS of Neurology*  
 2010  
 Arpana D. Laxar<sup>1</sup>, David R. Fennell<sup>2</sup>, MD/PhD<sup>1,2</sup>, May M. Mahalingam, PhD<sup>1</sup>, Steven J. Lamm<sup>1</sup>, MD<sup>1</sup>, Richard W. M. MD/PhD<sup>1</sup>, Sun-Kwon, MD/PhD<sup>1</sup>, and William, MD/PhD<sup>1</sup>, Day Wright, MD/PhD<sup>1</sup>, Gail H. H. MD/PhD<sup>1</sup>, and Andrew M. Lamm, MD/PhD<sup>1</sup>

**Cortex entorhinal**

Memory Enhancement and Deep-Brain Stimulation of the Entorhinal Area  
*NEJM*  
 2012  
 Jonathan Lamm, PhD<sup>1</sup>, David Fennell, MD/PhD<sup>1,2</sup>, Jonathan Lamm, MD/PhD<sup>1</sup>, and Richard W. M. MD/PhD<sup>1</sup>, Sun-Kwon, MD/PhD<sup>1</sup>, and William, MD/PhD<sup>1</sup>

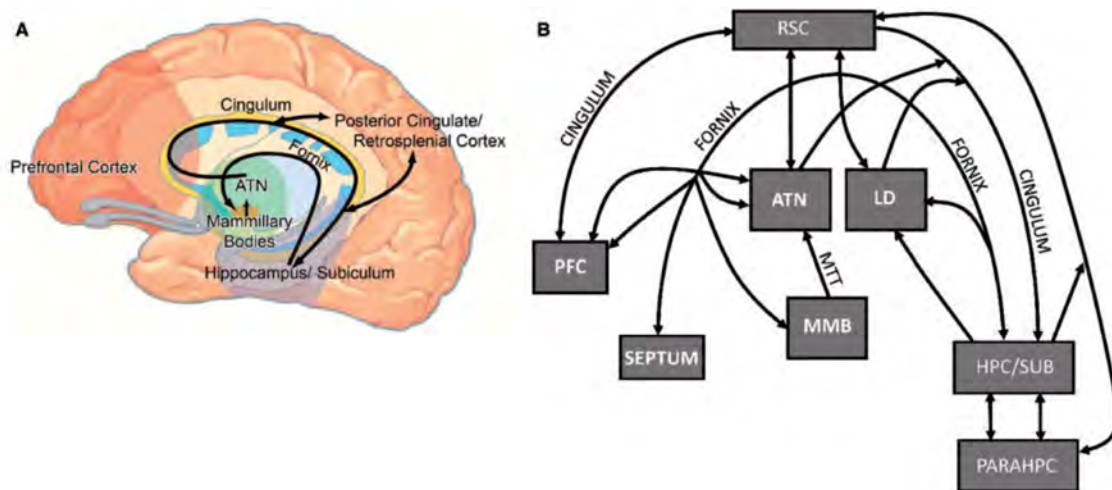
**Hippocampe + Cortex entorhinal/périrhinal**

Memory Modulation by Weak Synchronous Deep Brain Stimulation: A Pilot Study  
 Jørgen Fell<sup>1,2</sup>, Bernhard P. Storz<sup>1,2</sup>, Anne T. A. De Looze<sup>1</sup>, Gerd Willems<sup>1</sup>, Christian Helmstaedt<sup>1</sup>, Christian E. Elger<sup>1,2</sup>, and Niklas Auerbach<sup>1,2</sup>  
 2013 *BRAIN STIMULATION*

**Différentes approches sont proposées : stimuler directement un hub du réseau, comme l'hippocampe ou l'amygdale, ou stimuler des voies de connexion, comme le fornix.** Toutes ces structures appartiennent au circuit de Papez (Aggleton, 1986; Tsivilis et al., 2008; Aggleton et al., 2014), **Figure 11.** Leur intégration aux réseaux de l'encodage et du rappel en mémoire épisodique a été démontrée en IRM fonctionnelle (Maguire, 2001; Svoboda et al., 2006). Au premier abord, cette multiplicité des cibles donne l'impression que plusieurs « portes d'entrée » dans le réseau mnésique pour la stimulation existent. Néanmoins, chacune de ces structures tient un rôle différent au sein de ce réseau (Cabeza & Saint-Jacques, 2007), leurs afférences et leurs efférences sont différentes. Dans ce sens, quelques études comparant les effets mnésiques de SEIC sur des sites différents au sein du même protocole expérimental, suggèrent un impact différentiel de la SEIC en fonction de la structure stimulée (Suthana et al., 2012; Jacobs et al., 2016; Titiz et al., 2017; Goyal et al., 2018). Bien que rares, de telles méthodologies comparatives des régions cérébrales stimulées pour un même type de SEIC et



une même tâche cognitive, confirment une variabilité des effets de la SEIC en fonction de la cible. Par exemple, dans l'étude de Suthana et al. (2012), lorsque la même technique de stimulation, pendant la même tâche de mémoire spatiale, est délivrée dans l'hippocampe et dans le cortex entorhinal droits, seule la stimulation entorhinale améliorait les performances des sujets (Suthana et al., 2012).



**Figure 11 : Le circuit de Papez** (extrait d'Aggleton et al., 2016).

A : Représentation schématisée du « circuit » de Papez (en noir). B : Diagramme schématisé des connexions clés entre les différentes structures du circuit de Papez (ATN : noyau thalamique antérieur; HPC/SUB = formation hippocampique, subiculum; LD = noyau thalamique latéro-dorsal; MMB = corps mammillaires; MTT = faisceau mamillo-thalamique; PARAHPC = région parahippocampique (comprenant le gyrus parahippocampique et le cortex rhinal); PFC = cortex préfrontal; RSC = cortex rétrospénial).

Cet effet différentiel en fonction de la cible a déjà été observé dans d'autres champs que ceux de la mémoire, dont des pathologies pour lesquelles la stimulation de n'importe quel hub du réseau en cause ne permet pas d'améliorer équitablement les symptômes. L'impact clinique n'est pas le même en fonction des différentes cibles choisies dans la maladie de Parkinson, certaines localisations de SCP sont donc privilégiées (Benabid, 2013 ; Wong et al., 2018). Seules les SEIC de certaines cibles s'accompagnent d'une diminution significative de la fréquence des crises dans l'épilepsie pharmacorésistante : parmi celles citées précédemment, seules les SEIC du thalamus antérieur (Fisher et al., 2010; Salanova et al., 2015) et directement dans la zone épileptogène (Morrell, 2011) ont bénéficié d'essais en double aveugle dans de larges populations s'accompagnant d'une diminution significative de la fréquence des crises (Fisher & Velasco, 2014). Il est donc légitime d'extrapoler ce concept à la neuromodulation mnésique : les réseaux mnésiques ne sont très probablement pas activables par leurs différentes sous-unités et les paramètres à choisir diffèrent probablement en fonction de la sous-unité ciblée.

**Stimuler en substance grise** (Fell et al., 2013; Hampson et al., 2018) **ou en substance blanche** (Suthana & Fried, 2014; Jacobs et al., 2016), **c'est-à-dire respectivement stimuler directement un hub**



**ou stimuler les voies de connexion entre hubs, ne s'accompagnerait pas du même impact sur les performances.** Par exemple, la SEIC de structures ayant des connexions directes avec l'hippocampe s'accompagne d'une augmentation des performances mnésiques (Koubeissi et al., 2013), tandis que les quelques protocoles proposant une SEIC directe de l'hippocampe s'accompagnent d'une diminution des performances (Coleshill et al., 2004; Halgren & Wilson, 1985; Kim et al., 2018). Stimuler en substance blanche pourrait être bénéfique en activant de manière synchrone des régions cérébrales distantes et étendues. Lors d'une tâche de mémoire visuelle (Titiz et al., 2017), des microstimulations de la voie perforante (*angular bundle*, faisceau d'axones provenant du cortex entorhinal, nommés fibres perforantes, car passant au travers du subiculum et de l'espace qui le sépare du gyrus dentelé) ont été comparées avec des SEIC visant soit la substance grise entorhinale soit la substance grise du subiculum, où les fibres sont plus dispersées et où il y a théoriquement moins d'axones recrutés par la stimulation. Au niveau de l'hémisphère droit, les SEIC dans la voie perforante étaient significativement plus efficaces pour l'apprentissage de visage de personnes inconnues que des SEIC en substance grise. Malheureusement les procédures utilisant des macroélectrodes de stimulation ne permettent pas ce niveau de précision et certains auteurs ne précisent pas quelle substance ils ont réellement cherché à stimuler (**Tableau – Annexe 1**).

**L'impact des SEIC sur les réseaux mnésiques serait d'autant plus précis et efficient que les cibles de la stimulation sont choisies en fonction de leur degré d'implication dans une tâche particulière** (Kim et al., 2018). Dans ce travail de Kim et collaborateurs, la cohérence du signal EEG, c'est-à-dire la connectivité par synchronisation de phase, est analysée au sein d'un réseau constitué de 20 à 45 contacts d'électrodes, pendant une tâche spatiale dans un environnement virtuel. Cette tâche offre la possibilité de tester les composantes spatiales et temporelles d'un rappel réussi, de manière distincte. Deux hubs ont pu être identifiés comme étant plus impliqués et sélectifs pour le rappel d'informations spatiales que le rappel d'informations temporelles, avec une plus importante cohérence de phase au sein d'un large réseau fronto-pariéto-temporal. La stimulation de ces deux hubs en phase (des SEIC par theta burst, en phase 0 ou 180°) altère sélectivement les performances de rappel des informations spatiales, sans affecter le rappel des informations temporelles, comparativement à la SEIC d'autres régions.

**Dans l'hypothèse d'un lien étroit entre efficacité des SEIC et couple tâche-cible, plusieurs incertitudes persistent aussi quant à la latéralisation de l'hémisphère à stimuler. La cible optimale pour la SEIC devrait être hautement dépendante du type de tâche en fonction de la région cérébrale stimulée, tâche qui devrait théoriquement être adaptée à la spécialisation hémisphérique des**

**fonctions mnésiques** (Jones-Gotman et al., 2000; Willment & Golby, 2013) Mais la prise en compte d'une adaptation du paradigme expérimental à la latéralisation hémisphérique n'est pas toujours respectée (**Tableau – Annexe 1**). Le bilan neuropsychologique des patients de base n'est généralement pas détaillé. De plus, la latéralisation de la zone épileptogène qui va influencer le profil mnésique n'est pas systématiquement prise en compte et se révèle alors très variable au sein d'une même étude. Par exemple, Halgren & Wilson (1985) font passer une procédure à trois patients dont le diagnostic épileptologique est hétérogène : 1 patient souffrait d'une épilepsie temporale gauche, un autre d'une épilepsie temporale droite et le troisième d'une épilepsie bitemporale. Plus récemment, les 7 patients rapportés par Suthana et al. (2012) ayant bénéficié de SEIC de la région temporale mésiale droite ont également des profils épileptologiques, et par conséquent cognitifs, variables : pour 4 d'entre eux la zone épileptogène est temporale gauche, pour les 3 autres extra-temporale.

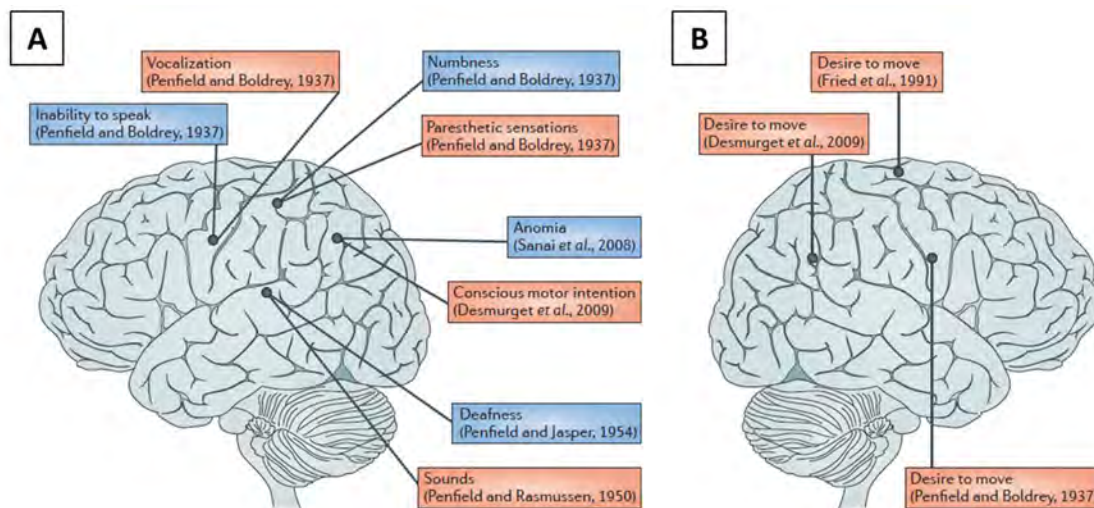
Quelques équipes ont toutefois essayé d'adapter leur paradigme à la structure stimulée : une tâche de mémoire spatiale ou de mémoire visuelle pour le cortex entorhinal droit (Suthana et al., 2012; Jacobs et al., 2016), une tâche de mémoire verbale s'il y a implication de la région temporo-mésiale gauche (Halgren & Wilson, 1985; Jacobs et al., 2016). Malheureusement, les résultats s'avèrent très hétérogènes pour confirmer l'importance et préciser la rentabilité du couple tâche-structure stimulée. Par exemple, pour une tâche de mémoire verbale, avec des SEIC hippocampiques, Lacruz et al. (2010) obtiennent une altération des performances seulement quand les deux hémisphères sont stimulés, tandis que Coleshill et al. (2004) décrivent différentes atteintes des performances mnésiques en fonction de l'hémisphère stimulé. Inversement, Jacobs et al. (2016) n'observent aucun effet de la latéralisation hémisphérique de la SEIC.

**Les théories des réseaux pour l'organisation des processus cognitifs et pathologiques ont généré l'hypothèse que l'on peut agir sur ces réseaux par n'importe lequel de leurs hubs.** Cette condition fait partie de la théorie de la matrice de Gloor : activer le réseau supportant le phénomène expérientiel par n'importe laquelle de ses sous-unités (Gloor, 1990).

Si l'on admet une telle hypothèse, stimuler indifféremment l'amygdale, l'hippocampe ou le fornix, qui sont toutes des structures avec une forte connectivité réciproque et des nœuds du circuit de Papez, pourrait activer l'ensemble du réseau de la mémoire à long terme. **Mais est-ce vraiment le cas ? Tous les hubs d'un réseau peuvent-ils être considérés comme des portes d'entrée valables pour la SEIC ? La SEIC est-elle aussi efficace partout ou y a-t-il une cible à privilégier ? Si elle est efficace partout, pourquoi choisir une structure plus qu'une autre ?**

Chaque auteur propose sa propre justification du choix d'une structure plus qu'une autre. Mais transparait dans cette multitude de cibles, une simple conséquence de choix empiriques et d'une méconnaissance de l'impact précis de la localisation de la SEIC sur le système mnésique. En se basant sur les résultats recensés dans la littérature récente, certes contradictoires et hétérogènes, il semble qu'on ne puisse activer équitablement le réseau mnésique par n'importe laquelle de ces sous-unités. L'exemple des résultats peu convaincants des essais de la SCP du fornix chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer font désormais douter de la pertinence d'une telle cible pourtant hautement connectée à d'autres régions cérébrales. La prise en compte d'un couple cible/tâche en cours, par conséquent cible/état cérébral est peut-être primordiale.

**Le mode de propagation du courant électrique au sein des réseaux cérébraux, la(les) raison(s) pour laquelle des stimulations du même site entraînent des phénomènes variables et parfois opposés, ou des stimulations de sites éloignés produisent des phénomènes identiques, restent également à préciser (Borchers et al., 2012), Figure 12.** Répondre à ces différentes questions participera à une meilleure identification des paramètres de SEIC les plus efficaces pour une modulation des fonctions mnésiques par l'implantation d'électrodes à visée thérapeutique.



**Figure 12 : Des effets différents de la SEIC au même site, des effets identiques pour des SEIC éloignées.**  
Des stimulations du même site entraînent des phénomènes variables et parfois opposés, ou des stimulations de sites éloignés produisent des phénomènes identiques. Les raisons précises restent à déterminer (Borchers et al., 2012).

## 5.2. Une grande variabilité des paramètres électriques et du type d'électrode

Le principe fondamental de la SEIC est de moduler l'activité neuronale par l'application de champs électriques : elle initie une réponse fonctionnelle en dépolarisant les membranes des cellules excitables. La dépolarisation est obtenue par le flux d'un courant ionique entre deux électrodes (ou plus) dont au moins une est très proche du tissu cible. Le potentiel membranaire d'un neurone au repos varie entre  $-60$  mV et  $-100$  mV. La stimulation électrique génère une excitabilité membranaire à l'aide d'une phase initiale de modification passive du potentiel membranaire local au niveau de la cathode (soit l'électrode négative). La négativité sur la partie interne de la membrane devient progressivement plus importante que sur la partie externe. Au niveau de l'anode (l'électrode positive), le potentiel de membrane est à l'inverse augmenté, ce qui rend le tissu moins excitable (Mandonnet et al., 2010).

L'intensité de ce phénomène va alors dépendre des paramètres de stimulation électrique et des caractéristiques de la membrane cellulaire (Jayakar, 1993). La partie externe de la membrane cellulaire est plus facilement activée à l'échelle des axones que du corps cellulaire (Nowak & Bullier, 1998a) et la dépolarisation est alors plus importante pour les neurones myélinisés, de grand diamètre (Ranck, 1975).

Les seuils pour activer les neurones vont dépendre de multiples paramètres :

- La forme du pulse de stimulation et sa durée,

- La polarité du pulse de stimulation,
- Le design de l'électrode : sa géométrie, sa taille et donc si l'on se situe dans le cadre d'une microstimulation ou d'une macrostimulation,
- La capacité de l'électrode à délivrer des stimulations monopolaires ou bipolaires,
- La fréquence et l'intensité du courant délivré,
- La localisation et l'orientation de l'électrode au sein des colonnes neuronales et des couches neuronales, donc de sa proximité vis-à-vis des cellules neuronales,
- Les caractéristiques du tissu stimulé : la localisation et la morphologie des neurones corticaux, l'impédance du tissu.

Les techniques de SEIC directes, dont le mode de génération du courant, ont considérablement évolué depuis les pionniers Fritsch et Hitzig. Ces derniers utilisaient des stimulations galvaniques (délivrant directement un courant continu, fait d'impulsions rectangulaires dont la durée était longue de l'ordre de 100 ms), Ferrier chez l'animal et Krause pour les premières chirurgies de l'épilepsie avaient recours à une stimulation faradique (répétition d'impulsions de forme complexe, d'une durée brève de 1 ms de tension élevée mais de faible intensité, délivrées au travers d'une bobine d'induction) (Geddes, 1994). Penfield après avoir appliqué ces deux types de stimulation, le courant galvanique pour obtenir des données localisatrices ou la bobine faradique pour déclencher des crises (Penfield & Boldrey, 1937), a surtout utilisé un Rahm stimulator ou un thyratron (un stimulateur qui délivre un courant à voltage constant mais dont l'amplitude et la durée de stimulation pouvaient être contrôlées, avec des électrodes uni- ou bipolaires) (Vincent et al., 2015). Penfield en faisait varier l'intensité graduellement jusqu'à obtenir un effet clinique. La plupart des stimulateurs modernes délivrent des impulsions bipolaires à courant constant, dont la durée en microsecondes peut être contrôlée.

En l'espace d'un siècle, le contrôle des paramètres de SEIC a aussi subi des modifications substantielles. Le neurochirurgien utilisait auparavant sa langue pour contrôler l'intensité de stimulation (Borchers et al., 2012), tandis que les protocoles de SEIC modernes sont informatisés et permettent de manipuler les différents paramètres du courant, de la largeur du pulse à leur fréquence de délivrance. Pourtant nous ne maîtrisons toujours pas les paramètres optimaux de SEIC : la combinaison de ces paramètres est différente pour chaque équipe, tout particulièrement pour la modulation des réseaux mnésiques (**Tableau – Annexe 1**). En ne considérant que les SEIC utilisant des macroélectrodes, la durée d'un pulse varie de 90 microsecondes à 1 ms, la fréquence de stimulation de 5 à 130 Hz, l'intensité de 0,5 mA à des augmentations graduelles à partir de 2 mA jusqu'à obtenir un effet clinique. D'une manière générale, que l'on considère la macrostimulation (SEIC) ou la

microstimulation, les paramètres sont très hétérogènes pour chaque technique et au travers de chaque équipe (Vincent et al., 2015).

### **5.2.1. Intensité et amplitude de stimulation**

L'influence des SEIC sur l'excitabilité neuronale diminue rapidement avec la distance par rapport à l'électrode de stimulation (Nathan et al., 1993). La quantité de courant nécessaire pour moduler directement un neurone est proportionnelle au carré de la distance entre le neurone et l'extrémité de l'électrode (Borchers et al., 2012). De tels résultats ont été obtenus par modélisation de la densité du courant généré par les SEIC (Nathan et al., 1993) ou à partir d'expériences chez le rongeur, le chat ou les primates, pour des neurones corticaux ou cortico-spinaux principalement avec la microstimulation (Stoney et al., 1968 ; Asanuma et al., 1976).

Ce type de calcul n'est jamais fait en pratique courante, car nous ne connaissons pas dans les applications cliniques de la neuromodulation chez l'Homme, quels types de neurones sont activés, où se situe exactement l'électrode (le plus souvent une macroélectrode) par rapport aux neurones stimulés, ni le nombre de neurones qui seront concernés directement par la charge de courant délivrée. La relation exacte « courant-distance » de la SEIC est difficile à déterminer : la conception de l'électrode, l'anisotropie tissulaire et les propriétés biophysiques des cellules nerveuses (par exemple, axones conducteurs lents ou rapides, corps cellulaires) vont chacun avoir une influence importante. Cependant, pour des paramètres de stimulation standard avec une macroélectrode, une diffusion radiale de 2 à 5 mm peut être approximativement estimée. Par exemple, la propagation du courant d'une intensité de 3 mA est capable de stimuler des structures nerveuses excitables jusqu'à une distance de 5 mm (Ranck, 1975; McIntyre et al., 2004a, 2004b).

Par conséquent, pour la neuromodulation, qu'elle soit thérapeutique, comme la SCP du Parkinson ou chez les sujets Alzheimer ou diagnostique comme les SEIC de la SEEG ou la chirurgie éveillée, le choix de l'intensité et de l'amplitude de SEIC se fait de manière empirique. Les paramètres sont variables et dépendent du but et de l'expérience de chaque équipe. L'intensité de SEIC varie de manière conséquente d'une étude à l'autre (d'une dizaine à des centaines de  $\mu$ A pour la microstimulation, et de 0,5 à 15 mA pour la macrostimulation).

Pour la SCP dans la maladie de Parkinson, les amplitudes thérapeutiques se situent généralement entre 1 et 3,6 V (Volkman et al., 2006). Un calque de ces paramètres a été employé

pour la SEIC du fornix de cas atteints de la maladie d'Alzheimer (amplitude n'excédant pas 3-3,5 V) (Laxton et al., 2010; Leoutsakos et al., 2018). Pour la SEEG, l'intensité varie de 0,5 à 5 mA (Landré et al.). Mais il est recommandé de ne pas dépasser 1,5 mA pour les SEIC visant une cartographie fonctionnelle au cours d'une procédure classique de SEEG (Trébuchon & Chauvel, 2016). Différentes intensités sont choisies par le clinicien, de manière graduelle, pour la même fréquence de stimulation pour un site particulier. Une intensité produisant un effet, clinique ou électrique, n'est pas dépassée : il n'y a pas d'application d'une autre SEIC pour la même fréquence à la même localisation avec une intensité plus importante. En l'absence d'effet EEG ou clinique, une limite maximale d'intensité n'est jamais franchie. Celle-ci est variable en fonction des centres, mais en règle générale, elle ne se situe pas au-delà de 4 mA.

Si en chirurgie éveillée Penfield augmentait progressivement l'intensité jusqu'à obtenir un symptôme clinique (qu'il y ait ou non une post-décharge), l'attitude qui prévaut dans les équipes américaines pour leurs procédures de neuromodulation mnésique est de privilégier une intensité de stimulation en dessous du seuil de production d'une post-décharge ou de toute modification clinique subjective ou comportementale ressentie par le patient, soit respectivement des intensités de 0,5-1 mA et 0,5-1,5 mA pour les électrodes profondes (Suthana et al., 2012) et de 0,5-3 mA (Suthana et al., 2012) voire 4-5 mA (Kim et al., 2018) pour les ECog.

L'hétérogénéité des intensités de stimulation n'existe pas qu'au travers des différentes procédures expérimentales : on la retrouve au sein d'une même étude (Jacobs et al., 2012; Kucewicz et al., 2018). Par exemple, Kucewicz et al. (2018) font varier l'intensité de SEIC par palier de 0,5 mA. L'intensité de SEIC est retenue si elle ne dépasse pas le seuil de déclenchement d'une post-décharge, tout en ne franchissant pas 1,5 mA pour les macroélectrodes profondes et 3 mA pour les grilles sous-durales, aboutissant donc au sein de ces fourchettes à l'intégration de SEIC d'intensités variables.

Bien que basé sur quelques données de sécurité (obtenues chez l'animal) d'une densité de charge à ne pas dépasser au niveau de l'électrode de SEIC pour éviter les lésions neuronales (McCreery et al., 1990), ce raisonnement avant tout empirique a malheureusement ses limites. Pour une cartographie fonctionnelle ou pour les situations dans lesquelles on souhaite observer des effets cliniques, il est important de prendre en considération les facteurs qui peuvent induire des faux négatifs ou des faux positifs :

- Une SEIC de trop faible intensité peut induire des faux négatifs (Isnard et al., 2018). Nous avons vu qu'une intensité en dessous du seuil de production d'une post-décharge est parfois choisie dans le but d'éviter des crises épileptiques et donc de potentiels effets néfastes de la

SEIC (Suthana et al., 2012; Jacobs et al., 2016). Pourtant, limiter la charge du courant à des niveaux inférieurs au seuil d'induction de post-décharge pourrait empêcher l'identification de certaines zones cérébrales fonctionnellement pertinentes. C'est ce que suggèrent des résultats en chirurgie éveillée, où un nombre important de sites corticaux fonctionnellement pertinents sont identifiés uniquement si l'intensité de stimulation choisie est supérieure au seuil qui induit des post-décharges (Pouratian et al., 2004). On peut donc émettre l'hypothèse que certaines SEIC sous un seuil de post-décharge pourraient être insuffisantes pour activer tout un réseau, comme celui de la mémoire.

- Des variabilités interindividuelles existent. Des aires cérébrales fonctionnelles pourraient ne pas être détectées par des SEIC en chirurgie éveillée car l'intensité de ces SEIC est trop faible pour un individu donné. Par exemple, les seuils requis pour identifier les aires fonctionnelles du langage et motrices varient entre 4 et 16 mA et ne sont pas constants au travers des sujets (Pouratian et al., 2004; Borchers et al., 2012). Ces différences de seuil, que soit pour l'induction d'un signe clinique et/ou d'une post-décharge, existent également en fonction du lobe stimulé, que l'on ait recours à des SEIC en chirurgie éveillée ou à des SEIC extra-opératoires (Pouratian et al., 2004; Lesser et al., 2008). L'exemple de la cartographie fonctionnelle du langage est explicite : des seuils différents existent entre le cortex frontal ( $9.3 \pm 3.6$  mA) par rapport aux pariétal ou cortex temporal ( $12.3 \pm 2.9$  mA) (Pouratian et al., 2004). Les seuils pertinents pour une cartographie fonctionnelle, que la SEIC doit franchir pour obtenir un effet clinique correspondant à la région stimulée, seraient plus importants dans les lobes temporaux et pariétaux que les lobes frontaux.

### **5.2.2. Polarité de l'électrode**

Les électrodes utilisées pour la SCP peuvent être programmées en anode ou en cathode pour une stimulation bipolaire, généralement en cathode pour une stimulation monopolaire. Les stimulations monopolaires permettent une diffusion du courant radiale, couvrant une sphère approximative autour de l'électrode. Les SEIC bipolaires délivrent du courant dans un champ plus réduit et focal qu'une stimulation monopolaire, confinant les effets maximums aux régions directement situées sous la cathode de stimulation (Ranck, 1975; Nathan et al., 1993; McIntyre et al., 2004a). Les stimulations bipolaires sont donc probablement plus efficaces et moins néfastes : elles réduisent la diffusion du courant aux structures adjacentes et limitent théoriquement les effets secondaires comparativement à la stimulation monopolaire. Ces types de SEIC n'auraient pas la même



sensibilité pour induire des symptômes cliniques lors d'une cartographie fonctionnelle en chirurgie éveillée, en fonction de la région stimulée (Kombos et al., 1999).

Historiquement, les SEIC ont d'abord été uniquement monopolaires. Elles sont désormais majoritairement bipolaires (Borchers et al., 2012). Penfield utilisait initialement des SEIC monopolaires avant de passer aux SEIC bipolaires (Kombos & Süss, 2009). Ce sont des SEIC monopolaires qui sont encore utilisées pour la SCP de la maladie de Parkinson, car elles nécessitent une intensité moindre que les SEIC bipolaires pour un effet clinique apparent similaire, accroissant donc la longévité du neurostimulateur (Volkman et al., 2006). Par conséquent, ce sont également des stimulations monopolaires que les essais préliminaires de SEIC du fornix dans la maladie d'Alzheimer ont choisi (Laxton et al., 2010; Leoutsakos et al., 2018). En revanche, la SEEG, l'électrocorticographie et la plupart des autres essais de neuromodulation de la mémoire se font avec des SEIC bipolaires (**Tableau – Annexe 1**).

### **5.2.3. Fréquence de stimulation**

#### **5.2.3.1. Le panel de fréquences utilisées**

La fréquence à laquelle sont délivrées les impulsions est très variable. Des protocoles en microstimulation utilisent des basses fréquences (de 1 à 15 Hz), d'autres des hautes fréquences (de 100 à 333 Hz). Pour la SEIC en chirurgie éveillée, ce sont préférentiellement des trains de 50 Hz ou 60 Hz. La SCP à visée thérapeutique dans la maladie de Parkinson ou celle du fornix dans la maladie d'Alzheimer utilisent des trains de 130 Hz, alors qu'en SEEG ce sont des fréquences de 1 et 50 Hz qui sont choisies pour les phases diagnostiques. Cette diversité pourrait refléter une connaissance précise des effets des variations fréquentielles et une spécificité propre à chaque procédure, à chaque pathologie ou à chaque processus cognitif. Mais elle n'est que l'illustration de décennies d'empirisme.

Si l'on prend l'exemple de la SEEG, le choix du paramètre fréquentiel est empirique et se base entre autres sur la technique de chirurgie éveillée de Wilder Penfield (qui appliquait sur le cortex latéral des trains de 50 à 60 Hz principalement; Penfield & Boldrey, 1937) et sur les premières recommandations de Jean Bancaud et Jean Talairach, dans les années 1960 et 1970, dont les travaux restent les principales source d'inspiration et pierre fondatrice des protocoles de SEIC utilisés dans les centres français de SEIC en SEEG (Bancaud & Talairach, 1965 ; Talairach, Bancaud et al., 1974). Les équipes françaises ont gardé l'habitude d'utiliser des stimulations de 1Hz (« chocs ») et de 50 Hz

(« trains ») dont l'intensité et la durée peuvent varier en fonction des équipes, de leurs habitudes et de leur expertise clinique.

Voici un exemple des recommandations de Bancaud et Talairach : *« ces paramètres doivent être ajustés au niveau d'excitabilité et aux types de réponses que l'on souhaite par l'ébranlement de telle ou telle structure. Par exemple la stimulation des zones motrices ou sensitives primaires dont le seuil est bas [...] demande l'emploi ou l'impulsion de chocs isolés ou d'impulsions à fréquences lentes (1/seconde), de voltage élevé et de durée longue (2 à 5 ms) de manière à obtenir des réponses coups par coups. [...] Par contre la stimulation des aires associatives réclame, si le but recherché est la reproduction de l'aura, d'utiliser des trains d'impulsions (20 à 100/sec) de durée brève (<1 ms) et de bas-voltage (<8V), la durée de passage n'excédant pas le plus souvent 5 secondes, au risque de créer des perturbations locales importantes au point stimulé et rendant la région inexcitable. [...] Il est souhaitable en raison des variations de seuil de réponses dues au phénomène d'épuisement des structures soumises à la stimulation directe, de laisser s'écouler plus d'une minute entre deux incitations successives. »*

S'ils apportent des précisions primordiales (comme la nécessité de prise en compte d'un couple paramètres + type de structure stimulée, ou d'une durée minimale entre deux SEIC), l'éventail de combinaisons des paramètres théoriquement applicables est énorme (ex. SEIC de 20 à 100 Hz), responsables de quantités de courant délivré très variables, donc d'un impact différent sur le cortex cérébral. On peut se questionner sur la raison pour laquelle c'est une fréquence de 50 Hz et non de 60 ou 70 Hz qui a été retenue par exemple.

#### **5.2.3.2. Le concept de lésion informationnelle**

Ce paramètre fréquentiel est pourtant majeur, car il va directement influencer l'activité de la population neuronale stimulée. A l'échelle neuronale, un potentiel d'action est un phénomène binaire. Une fois que l'amplitude du stimulus dépasse le seuil de l'axone stimulé, le neurone serait ensuite capable de suivre les fréquences du stimulus jusqu'à 100 Hz voire au-delà (Bucher & Goillard, 2011; McIntyre & Anderson, 2016). Quand la fréquence de SEIC approche un niveau qui est au moins deux fois aussi haut que la fréquence moyenne de décharge des neurones sous-jacents stimulés, les potentiels d'action induits par la SEIC commencent à prendre le contrôle de la communication synaptique entre neurones. Les neurones directement stimulés ont été en quelque sorte « capturés » par la stimulation et perdent leur capacité à transmettre l'information qu'ils sont censés délivrer habituellement au sein du circuit neuronal. Cela se produit parce que les potentiels d'action induits

par la SEIC sont plus nombreux que les potentiels d'action générés intrinsèquement, et des potentiels d'action induits par la stimulation se déplaçant de manière antidromique bloquent la plupart des potentiels d'action générés intrinsèquement (McIntyre et al., 2004b; McIntyre & Anderson, 2016). Il en découle l'un des concepts principaux de l'effet des SEIC sur un réseau : la fréquence des SEIC « prend le dessus » et se surimpose aux oscillations des circuits stimulés.

**Ce concept a été élaboré en partie sur la base du modèle de la SCP dans la maladie de Parkinson, avec l'hypothèse d'une « lésion informationnelle » induite par la SEIC. La SCP deviendrait thérapeutique parce que la fréquence des SEIC se surimpose et « remplace » les oscillations des circuits pathologiques. Tant que la fréquence de SEIC reste constante, au-delà d'une fréquence seuil (exemple : 100 Hz), l'information contenue dans le signal de SEIC est en quelque sorte nulle, générant l'équivalent d'un effet lésionnel dans le circuit, ce qui équivaut donc à une « lésion informationnelle » (Grill et al., 2004). Si des activités oscillatoires particulières sont à l'origine des symptômes, comme c'est le cas dans la maladie de Parkinson où les oscillations bêta sont considérées comme des marqueurs électrophysiologiques pathologiques avec activation anormale de la boucle motrice (Babiloni et al., 2004; Little & Brown, 2014; Blumenfeld & Brontë-Stewart, 2015), créer une « lésion informationnelle » par la SCP sur l'un des différents nœuds du réseau pourrait éliminer ces oscillations pathologiques et générer un effet thérapeutique. Ainsi, introduire et surimposer des hautes fréquences (comme celles choisies aux alentours de 100 Hz) dans ce circuit qui génère en situation pathologique un excès d'oscillations bêta, viendrait supprimer de manière sélective la transmission synaptique des informations habituellement supportées par ces rythmes bêta.**

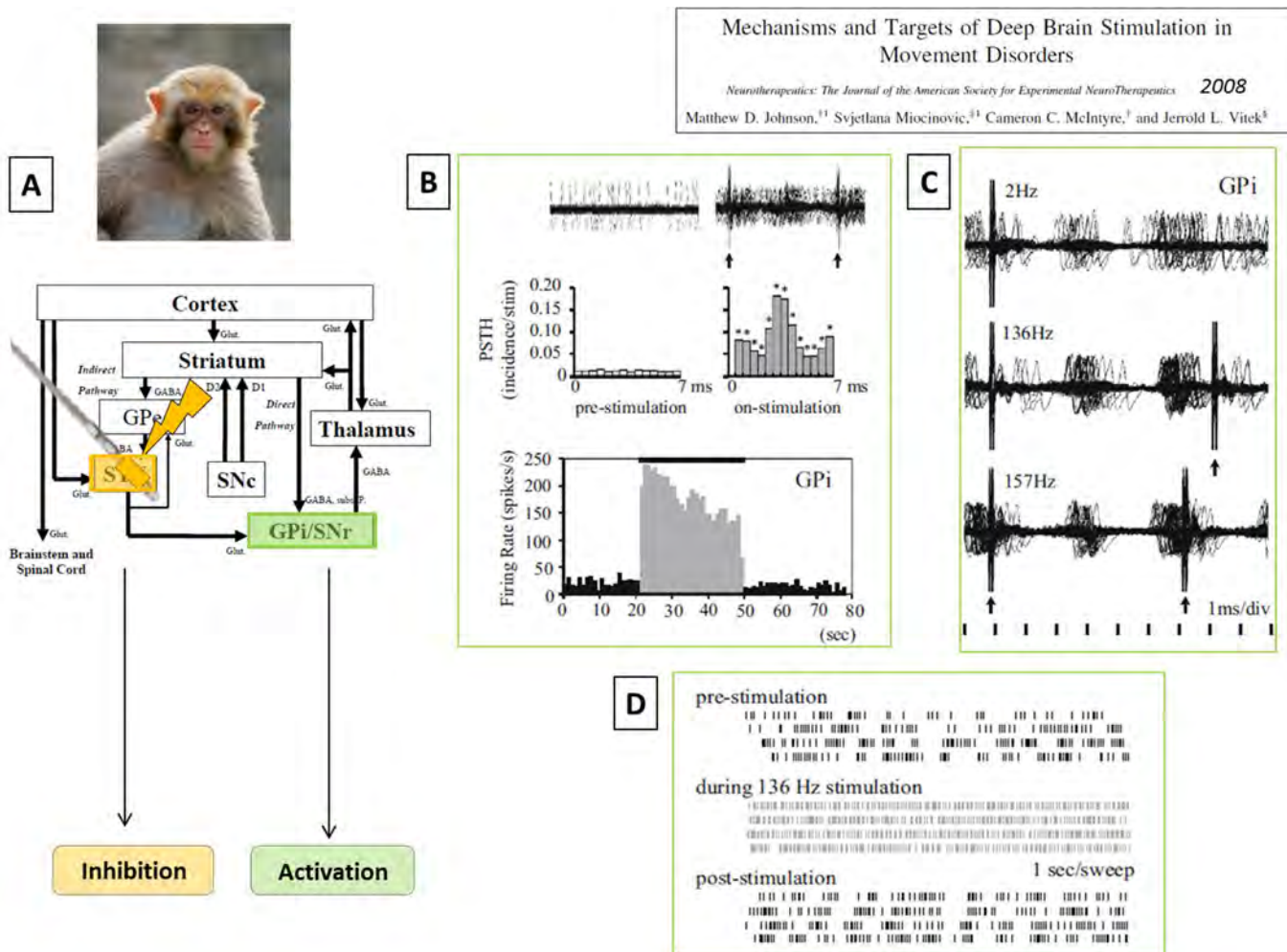
#### **5.2.3.3. La sensibilité neuronale aux variations fréquentielles**

**Les variations de fréquence vont donc entraîner des effets sensiblement différents, avec un impact direct sur la fréquence de décharge neuronale (Johnson et al., 2008).**

- ***Dans l'exemple de la maladie de Parkinson***, les effets cliniques de la SCP du noyau sous-thalamique vont dépendre fortement de la fréquence de SEIC. Dans un modèle de rat parkinsonien, les SEIC à haute fréquence (> 90 Hz) améliorent les symptômes moteurs, alors que les stimulations à fréquence un peu plus basses (50 Hz) sont inefficaces ou exacerbent certains symptômes (McConnell et al., 2012). Une quantification de l'activité neuronale unitaire dans le globus pallidum externe et la substance noire réticulée suite à ces mêmes SEIC

montre que seules les hautes fréquences ( $> 90$  Hz), et non les basses fréquences ( $< 50$  Hz), réduisent les oscillations pathologiques et entraînent les neurones à décharger à la fréquence de SEIC. Les SEIC à haute fréquence seraient avant tout efficaces par le changement et la régularisation du *pattern* de décharge neuronal (y compris entre paires de neurones) donc par le remplacement des oscillations pathologiques par un *autre pattern fréquentiel*, plutôt que par un simple changement du *taux* de décharge neuronale, **Figure 13**.

- **Dans le cas de la pathologie épileptique**, on retrouve aussi une variabilité de l'effet suivant la fréquence de SEIC. Au moment d'une crise épileptique, des SEIC de 5, 60 ou 130 Hz délivrées dans l'hippocampe (gyrus denté) de rats kainate vont s'accompagner d'un impact différent (Rajdev et al., 2011). Les SEIC de 5 Hz sont les plus efficaces pour raccourcir les crises, les SEIC de 130 Hz les plus efficaces pour diminuer l'amplitude des pointes épileptiques. L'effet thérapeutique souhaité reste avant tout une diminution de la fréquence des crises, donc obtenu par les SEIC à basse fréquence. Pourtant, les stimulations à visée thérapeutique chez l'Homme utilisent des hautes fréquences à 190 Hz ou 130 Hz (Morrell, 2011; Fisher & Velasco, 2014; Salanova et al., 2015). Certes, les résultats de Rajdev ont été observés sur un modèle animal d'épilepsie dont l'extrapolation à l'Homme doit être nuancée. Mais rien ne prouve aujourd'hui que les SEIC à haute fréquence sont plus efficaces que les SEIC à basse fréquence dans l'épilepsie humaine (Fisher, 2011). Les seules données disponibles sur le paramètre fréquentiel dans l'épilepsie humaine sont des études sur des séries de patients au cours d'un bilan préchirurgical en SEEG qui ont comparé la capacité de deux fréquences utilisées couramment, 1Hz et 50 Hz, à produire des signes cliniques. Les trains de haute fréquence (50Hz) sont plus fréquemment à l'origine des symptômes cliniques que les stimulations à 1 Hz (Kahane et al., 1993; Munari et al., 1993; Kovac et al., 2016). Les hautes fréquences, comparées aux basses fréquences, ont de plus grandes chances de produire des crises habituelles, mais aussi de mener à des faux positifs (Kahane et al., 1993; Landré et al., 2004). Les SEIC à basse fréquence sont également moins souvent à l'origine de post-décharge lors de la cartographie fonctionnelle (Zangaladze et al., 2008).
- **En chirurgie éveillée**, des effets différentiels ont aussi été observés en fonction de la fréquence utilisée pour la cartographie fonctionnelle du cortex moteur : là où une SEIC de 50 Hz peut induire une crise épileptique, une stimulation de 500 Hz n'entraîne pas au même site de stimulation de crise mais une réponse physiologique, comme un potentiel évoqué moteur (Usui et al., 2008).



#### 5.2.3.4. L'importance du couple « fréquence de stimulation – structure stimulée »

Des données, là-encore surtout empiriques (étude de séries de patients), suggèrent que la fréquence doit être adaptée à la structure stimulée. Mais la combinaison précise « fréquence idéale pour une structure donnée » reste inconnue. En SEEG, les SEIC à 1 Hz sont par convention employées pour déclencher une crise dans les structures avec un faible seuil d'excitabilité. Quand l'effet attendu de la stimulation est le déclenchement d'une crise, une SEIC à 1 Hz sera préférée en première intention, dans les structures les plus susceptibles d'appartenir à la zone épileptogène. Les SEIC à 1 Hz seraient très utiles pour déclencher des crises (notamment dans l'hippocampe et les dysplasies), pour une cartographie fonctionnelle (notamment dans les aires motrices primaires) et pour une étude de la connectivité fonctionnelle (Chassoux et al., 2000). Les SEIC à 50 Hz sont également utiles pour le déclenchement des crises et pour une cartographie fonctionnelle. Mais elles doivent par exemple être appliquées avec précaution dans la région centrale (cortex moteur et sensitif primaires). Comme l'excitabilité de cette région est connue pour être plus basse que d'autres aires cérébrales, sa stimulation à 50 Hz pourrait induire une crise épileptique inhabituelle pour le patient, ce qui équivaut à un faux positif (Kovac et al., 2016). Ces constatations ont abouti au consensus que dans cette région centrale, les SEIC à 1 Hz (de 10 à 30 secondes) ou les SEIC à 50 Hz uniquement de courte durée devaient être priorisées (Isnard et al., 2018).

#### 5.2.3.5. Le panel de fréquences non utilisées

Au vu de telles preuves d'une importance du couple « fréquence de SEIC – structure stimulée », d'autres fréquences, que nous nommerons pour des raisons de clarté « **fréquences physiologiques** », encore non employées en pratique clinique mais testées dans certaines procédures expérimentales, pourraient être plus pertinentes dans certaines aires cérébrales stimulées.

Les réseaux neuronaux fonctionnent grâce à la synchronisation d'oscillations dans des bandes de fréquences allant de 0,5 à plus de 500 Hz (Buzsáki & Draguhn, 2004; Hanslmayr et al., 2016). Certains rythmes cérébraux sont préférentiellement mis en jeu dans des régions cérébrales particulières, permettant la création d'un véritable atlas des zones cérébrales où chaque bande de fréquence est prédominante (Frauscher et al., 2018). C'est par exemple le cas de l'activité thêta (4-7.5 Hz) impliquée dans les processus mnésiques, qui est l'un des rythmes dominant dans les régions temporales, en particulier dans l'hippocampe (Buzsáki, 2002). Dans la mesure où, comme nous l'avons vu précédemment, la SEIC est capable d'entraîner une population neuronale à une fréquence donnée, la

fréquence thêta pourrait théoriquement être plus pertinente pour modifier l'activité de la région temporale. Or cette bande de fréquence n'est pas utilisée pour les SEIC des régions temporales en SEEG ou à visée thérapeutique.

On peut également citer les exemples de la fréquence alpha (8-12 Hz) préférentiellement enregistrée dans les régions cérébrales postérieures ou la fréquence bêta (13-30 Hz) retrouvée préférentiellement au niveau frontal (Frauscher et al., 2018). Les synchronies dans la bande gamma (30-100 Hz) seraient importantes pour la communication neuronale et sont le reflet de l'activité de petits réseaux neuronaux locaux dans des aires spécialisées (Fries, 2005; Manning et al., 2011) (voir **4.2.2 Effets spécifiques des SEIC sur la fréquence gamma**). Elles interviennent dans des fonctions diverses, à la fois mnésiques et attentionnelles expliquant leur caractère ubiquitaire (Jensen et al., 2007). L'activité gamma peut donc être enregistrée dans les différents lobes cérébraux.

Paradoxalement, alors qu'il s'agit d'oscillations physiologiques, les bandes de fréquence thêta, alpha, beta et une partie de la bande gamma (autre que 50-60 Hz) ne sont pas utilisées pour les SEIC réalisées pour la cartographie fonctionnelle en SEEG, en ECoG ou en chirurgie éveillée. Aucune étude n'a, à notre connaissance, démontré que les fréquences de 1 Hz et de 50 Hz étaient supérieures en termes d'efficacité que ces « fréquences physiologiques ». De plus, aucun travail scientifique étudiant l'efficacité de SEIC à des fréquences physiologiques dans le cadre de la SEEG ou dans les autres techniques d'explorations intracrâniennes des sujets épileptiques (comme l'ECoG ou la chirurgie éveillée) n'a été mené, encore moins en fonction de la structure stimulée.

D'autres techniques de stimulation différentes de celles du bilan préchirurgical des patients épileptiques, ne font que souligner l'intérêt d'explorer les effets de stimulations avec fréquences physiologiques adaptées aux régions sous-jacentes. Des processus cognitifs, sensitifs ou moteurs peuvent être spécifiquement influencés par la fréquence de stimulations électriques non-invasives transcrâniennes (Antal & Paulus, 2013). Par exemple, des réponses du cortex visuel à des stimulations électriques transcrâniennes ne s'observent que sous certaines fréquences de stimulation : les stimulations magnétiques dans la bande alpha sont les plus efficaces pour la perception de certains stimuli dans l'obscurité (Kanai et al., 2008). Les microstimulations avec un pattern fréquentiel particulier, des bouffées thêta (*theta burst*), sur des tranches hippocampiques (Staubli & Lynch, 1987; Nguyen & Kandel, 1997) ou chez des animaux vivants (Larson et al., 1986) induisent la potentialisation à long terme. Sur la base de ces travaux, ce pattern fréquentiel en theta burst est exploré pour des SEIC par microélectrodes ciblant le cortex entorhinal et le subiculum en cours de bilan préchirurgical (Titiz et al., 2017) ou le fornix de manière chronique (Miller et al., 2015) chez des patients épileptiques



pharmacorésistants. Elles amélioreraient respectivement les performances en mémoire de reconnaissance visuelle et en mémoire visuo-spatiale.

#### 5.2.4. Impulsions (pulses) et durée de stimulation

Dans la plupart des techniques de SEIC, la stimulation est délivrée en appliquant une série d'impulsions de courant (pulses) biphasiques. Ces pulses biphasiques sont devenues communes car moins délétères sur le plan tissulaire (Gordon et al., 1990). La forme de ces pulses peut varier (sinusoïdale, rectangulaire = *pulse train*...). Chaque pulse a une phase cathodique et une phase anodique (dont l'amplitude et la durée résultent en une charge globale nette nulle). La forme du pulse peut directement impacter les effets neuronaux de la SEIC : par exemple le seuil pour aboutir à un blocage et une suppression de l'activité axonale et synaptique est plus bas avec des SEIC à haute fréquence utilisant des pulses sinusoïdaux que des *pulses trains* à haute fréquence (Jensen & Durand, 2007, 2009; Lian et al., 2003). La pente plus rapide d'un *pulse train* peut produire une réponse excitatrice plutôt que la réponse suppressive observée avec les pulses sinusoïdaux. La forme des pulses des SEIC pour moduler les réseaux mnésiques, lorsqu'elle est précisée, est rectangulaire.

La durée d'un pulse diffère selon les équipes et les techniques de SEIC : généralement de 1 ms pour la microstimulation et de 90 microsecondes à 2,5 ms pour les SEIC utilisant des macrostimulations. Et nous l'avons vu précédemment, la fréquence de délivrance de ces pulses (la durée entre chaque pulse) varie, avec des patterns pouvant être complexes comme le *theta burst* (5 pulse-trains composés chacun de 4 pulses). Parallèlement, la durée de l'ensemble d'une bouffée de pulses varie au sein d'échelles relativement larges :

- **transitoire** au cours de la chirurgie éveillée et des bilans préchirurgicaux des épilepsies pharmacorésistantes (souvent 5 secondes pour les SEIC de 50 Hz, 10 à 30 secondes pour celles de 1Hz), pendant une tâche cognitive (le temps de présentation du stimulus : 500 ms (Ezzyat et al., 2018), 4 secondes (Hampson et al., 2018) ou 5 secondes (Suthana et al., 2012))
- **prolongée sur une durée indéterminée** au cours de la SCP thérapeutique, en étant **continue** (Laxton et al., 2010).

Les effets neuronaux pourraient toutefois ne pas être constants en fonction de la durée d'application de la SEIC : la capacité à générer des potentiels d'action par la SEIC peut varier si la stimulation est appliquée sur une longue durée (Jensen & Durand, 2009). Plus la durée d'application des pulses sur le tissu est courte, plus l'axone est susceptible de suivre le stimulus, **Figure 14**. Pour les



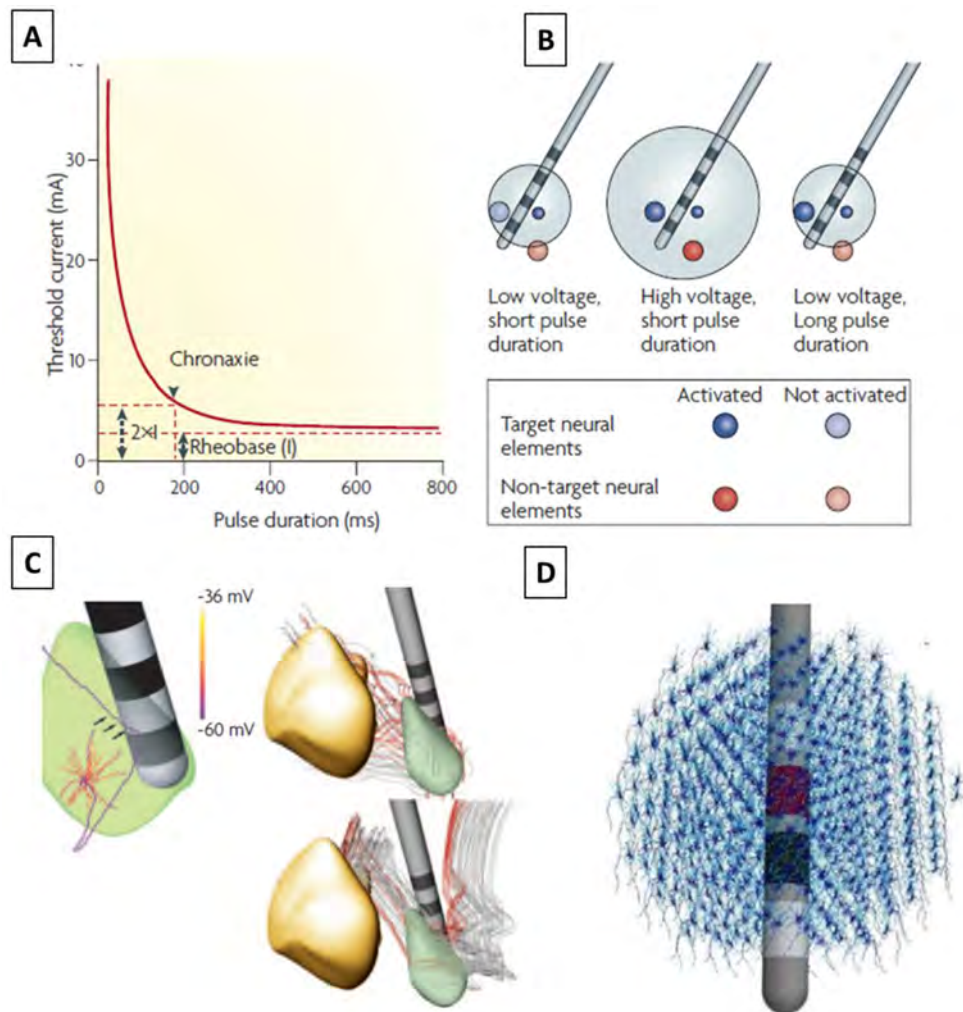
SEIC de plus longue durée, la réponse axonale pourrait ne suivre fidèlement la stimulation que transitoirement. Cette durée de SEIC devrait aussi théoriquement être adaptée à la structure stimulée. Par exemple, dans les cortex associatifs, une stimulation de longue durée augmente l'apparition de réponses positives (Trébuchon & Chauvel, 2016).

### **5.2.5. Charge de courant délivrée**

Ces multiples différences d'intensité, de fréquence et de caractéristiques des pulses, signifient que la charge de courant délivrée (= la durée de l'impulsion multipliée par l'intensité) diffère d'une étude à l'autre et d'une technique à l'autre. La charge délivrée par la macrostimulation serait en moyenne 280 fois plus grande que la charge délivrée par la microstimulation (0.2-16  $\mu\text{C}$  pour la SEIC, contre 0.4-37.5 nC pour la microstimulation), avec la nuance que la densité de cette charge pourrait être plus proche entre les deux techniques car elle dépend aussi de la taille de l'électrode (Vincent et al., 2015).

Des analyses histologiques de pièces opératoires qui avaient été préalablement stimulées par grilles sous-durales chez des sujets épileptiques pharmacorésistants ont montré que la SEIC n'induisait pas de lésion histologique pour une densité de 52–57  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$  (Gordon et al., 1990). Il s'agissait de stimulations répétitives transitoires, comme celles effectuées habituellement dans le bilan préchirurgical de sujets épileptiques pharmacorésistants, donc d'une durée difficilement comparable avec celle de la SCP à visée thérapeutique. Mais une limite de densité plus basse est retenue pour la SCP thérapeutique : une densité de 30  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$  n'est pas dépassée en considérant une surface de contact de 0,06  $\text{cm}^2$ . Elle est par exemple de 2.3-6,7  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$  pour la SCP dans la maladie de Parkinson, pour une largeur de pulses se situant entre 60-200 microsecondes (Kuncel & Grill, 2004; Cogan, 2008).

La charge délivrée supposée n'est encore qu'inconstamment précisée dans les parutions récentes.



**Figure 14 : Représentations modélisées d'une macroélectrode et de la charge de courant délivrée au sein d'une population neuronale (Exemple de la SCP dans la maladie de Parkinson)**

A : Il existe une relation non linéaire entre la durée d'un pulse et seuil de courant qui sont nécessaires pour stimuler un cellule neuronale. La rhéobase est le courant minimal nécessaire pour stimuler un élément de la cellule neuronale avec un pulse de longue durée. La chronaxie est définie comme le temps nécessaire pour exciter un tissu nerveux à l'aide d'un courant électrique ; c'est la durée d'un pulse nécessaire pour évoquer deux fois le courant de la rhéobase. Les valeurs typiques de la chronaxie sont de 30–200  $\mu$ s pour les axons myélinisés et environ 1–10 ms pour les corps cellulaires. Cela signifie que les axones myélinisés sont les structures les plus susceptibles d'être activées par la SEIC (Kringelbach et al., 2007). B : Relation entre le voltage et la durée du pulse de stimulation sur les éléments neuronaux (Kringelbach et al., 2007). C : Un modèle des effets de la SEIC au niveau local, exemple de la SEIC du noyau sous-thalamique (en vert) entre deux macrocontacts. En jaune est représenté le globus pallidum interne. Sur la figure de gauche, les compartiments neuronaux sont colorés en fonction de leur potentiel transmembranaire au moment d'une stimulation infra-seuil. Les flèches indiquent les nœuds de Ranvier dépolarisés. En rouge ce sont les éléments axonaux activés (en haut à droite : fibres du noyau sous-thalamique, en bas à droite : fibres du globus pallidum interne). En gris, ce sont les éléments neuronaux qui ne répondent pas à plus de 80% des SEIC (Kringelbach et al., 2007). D : Modélisation d'une population neuronale entourant une macroélectrode de SEIC (se basant sur la stimulation cérébrale profonde utilisée dans la maladie de Parkinson). On comprend donc l'impact que peut avoir une SEIC entre deux macrocontacts sur tout un ensemble d'unités cellulaires, donc sur des potentiels de champs locaux (McIntyre et al., 2014).

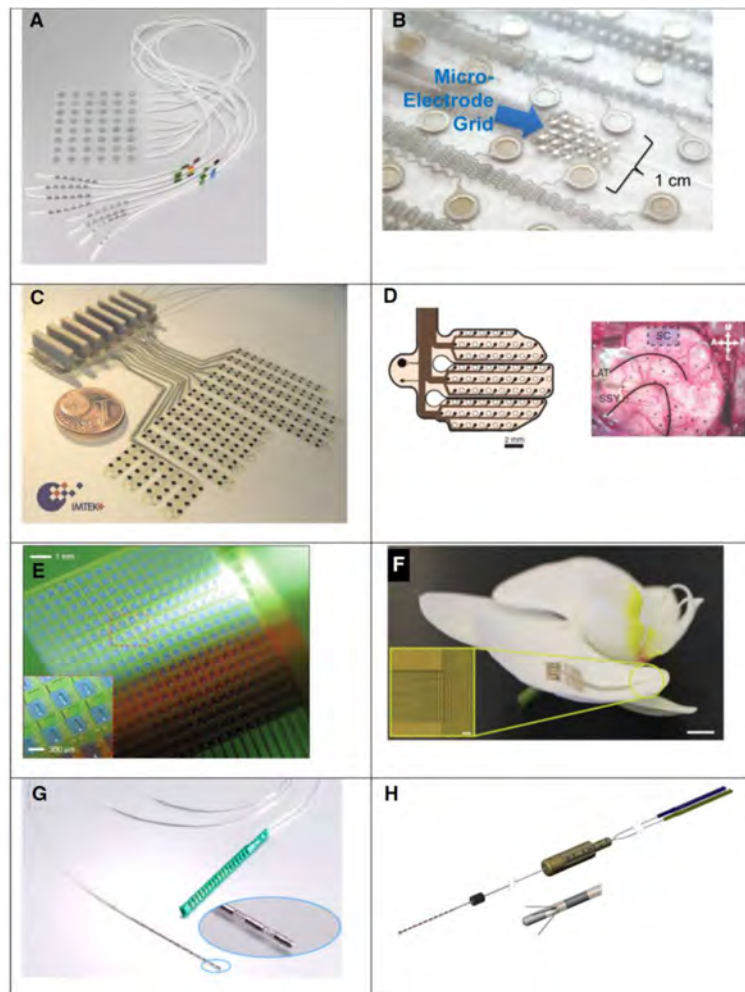
#### 5.2.4. Type d'électrode de stimulation : influence de la géométrie et du design

Il existe de multiples types d'électrodes intracrâniennes, avec un panel de produits différents pour les microélectrodes et les macroélectrodes (Zijlmans et al., 2017), **Figure 15**. Ces électrodes intracrâniennes ont d'abord été développées pour des enregistrements intracrâniens avant d'envisager de délivrer par leur intermédiaire des SEIC.

Pour l'enregistrement, chaque point de contact électrique entre une électrode et le tissu cérébral environnant enregistre une somme d'activités pondérées : les sources de champ électrique présentes dans l'ensemble du volume cérébral. Mais le poids de chaque source diminue (de manière inversement proportionnelle) avec le carré de la distance séparant la source du point de contact. La résolution spatiale de l'iEEG dépend à la fois de l'impédance et de la taille des contacts électriques le long des électrodes; elle va aussi être influencée par les propriétés de conduction du volume du tissu cérébral autour de l'électrode. Par conséquent, il existe de grandes variabilités interindividuelles et en fonction du design de l'électrode (Lachaux, 2004).

##### 5.2.4.1. Les modèles existants de macroélectrodes

Les macroélectrodes principalement utilisées sont configurées soient en grilles ou strips sous-duraux (apposés sur la surface du cortex), soit en électrodes aiguilles (insérées dans le tissu cérébral et donc pouvant atteindre des régions profondes), dont le diamètre peut varier, mais également la distance entre chaque macrocontact. La plupart permettent désormais de délivrer des SEIC.

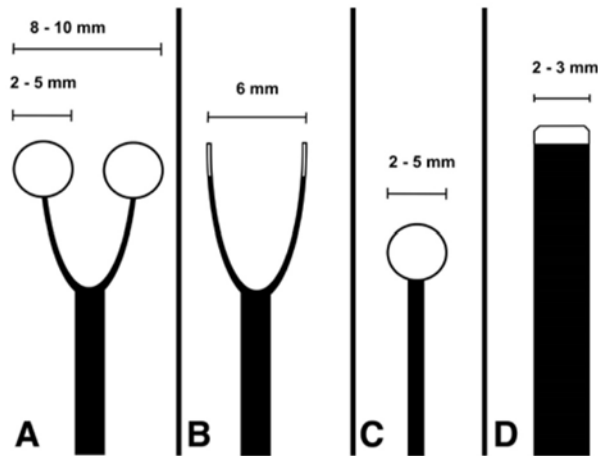


**Figure 15 : Différents types d'électrodes intracrâniennes (Zijlmans et al., 2017).**

Grilles sous dures (A–F) et électrodes profondes (G–H). (A) Grilles sous-durales cliniques standards (DIXI Medical) (B) grille hybride micro-macro, en cours de validation pour l'utilisation chez l'Homme (CorTec GmbH, Germany), (C, D) « Micromachined polyimide substrates » pour une plus haute sélectivité spatiale (E) Circuit intégré commutateur (F) Amplification au site de l'électrode avec des transistors à base de polymères, (G) Macroélectrode standard profonde (Microdeep, Dixi Medical) (H) Electrodes hybrides micro-macro (DIXI Medical), ce dernier modèle étant développé pour la première fois au CHU de Toulouse (détails en Figure 17).

Voici une liste non exhaustive des principales macroélectrodes utilisées actuellement pour les enregistrements de l'EEG intracrânien (le diamètre est entre parenthèse) : DixiMedical (0,8 mm), Alcis (0,8mm), PMT Depthalon (0,8 mm); AdTech Spencer RD (0,86 mm); AdTech Spencer SD (1,12 mm); AdTech Behnke-Fried (1,28 mm); AdTech subdural strips & grids (2,3 mm). Outre ces différences de diamètre, la forme et l'espacement des contacts apparaissent également variables : pour les grids, des contacts circulaires de 2.4 mm espacés tous les 10 mm (Integra Lifesciences, N.J., U.S.A) ou pour des macroélectrodes aiguilles, des contacts cylindriques de 2,4 mm de long espacés tous les 8 mm (Adtech, U.S.A.) ou des contacts cylindriques de 2mm long séparés de 1,5 mm (DixiMedical, France), **Figure 15**.

En chirurgie éveillée, on retrouve également différents modèles d'électrode dont la forme et le diamètre de l'extrémité, ainsi que le caractère mono- ou bipolaire peut varier (Szelényi et al., 2011), **Figure 16.**



*Figure 16 : Différents types d'électrodes utilisées en chirurgie éveillée (Szelényi et al., 2011).*

Ces listes ont pour but d'illustrer l'hétérogénéité des diamètres, tailles et formes des contacts. Si leur design est étudié pour diminuer la surface dans laquelle est captée l'iEEG en dessous de 5 mm<sup>2</sup> (Zijlmans et al., 2017), ces différences en apparence subtiles vont suffire pour expliquer des variabilités dans la résolution spatiale de l'IEEG étudié et dans la surface de propagation du courant délivré.

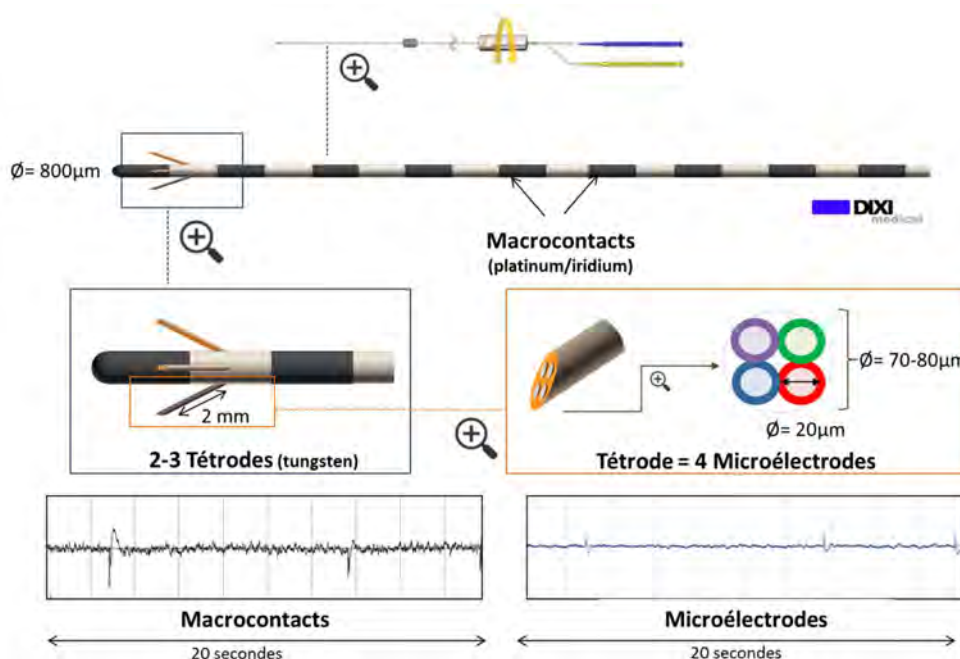
#### **5.2.4.2. Les différents types de microélectrodes**

Pour les enregistrements chez l'Homme, différents designs de microélectrodes existent. Pour des raisons éthiques seuls des modèles hybrides, insérables sur les modèles de macroélectrodes classiques existent :

- des microelectrodes arrays généralement insérées entre des macrocontacts de grids sous-duraux, comme les Utah array microelectrodes ou les MEA – microelectrodes array (Neuroport™ neural monitoring system, Cyberkinetics Neurotechnology Systems, Foxboro, MA). Ces dernières sont constituées de 96 microélectrodes (35 à 75 mm de diamètre à leur base à 3–5 mm à leur extrémité d'enregistrement) organisées dans un carré (environ 10 x 10) (Schevon et al., 2012).

- des électrodes hybrides aiguilles permettant le déploiement à l'extrémité d'un bouquet de monofilaments (jusqu'à 9 microfilaments de 40  $\mu\text{m}$  chacun émergeant d'environ 1 cm) (Fried et al., 1997, 1999) ou encore des microélectrodes affleurant entre deux macrocontacts (macro-micro depth electrodes, AdTech) (Hampson et al., 2018).
- des électrodes hybrides avec un nouveau design (DixiMedical, Besançon, France), encore non commercialisées et que nous testons dans notre centre de chirurgie de l'épilepsie depuis 2015. Elles associent des macroélectrodes de 800  $\mu\text{m}$  de diamètre et des microélectrodes de 20  $\mu\text{m}$  de diamètre émergeant entre les deux macrocontacts. Les microélectrodes sont regroupées par 4 avec une configuration en tétrades. Les tétrades n'ont jamais été utilisées chez l'Homme auparavant mais ont l'avantage, de permettre une distinction précise des potentiels d'action correspondant à chaque unité cellulaire, ce que ne permettent pas les monofilaments (Gray et al., 1995; Buzsàki, 2004), **Figure 17**.

Certains modèles permettent de délivrer des SEIC : ils possèdent alors des microfilaments de 100  $\mu\text{m}$  de diamètre (California Fine Wire, Grover Beach, CA, associée à une macroélectrode Adtech Medical Instrument Corp., Racine, WI) émergeant à l'extrémité distale de l'électrode (Titiz et al., 2017), ou des microcontacts affleurent entre deux macrocontacts (macro-micro depth electrodes, AdTech) (Hampson et al., 2018).



**Figure 17 : Schéma de l'électrode hybride utilisée dans l'unité neurophysiologique du CHU de Toulouse depuis 2015.**  
Une microvis permet le déploiement après l'implantation de 2 à 3 tétrades (chacune composée de 4 microélectrodes).

#### 5.2.4.3. Macro- vs. Microélectrodes

Pour la SEIC, la configuration de l'électrode et l'impédance vont influencer le seuil de courant nécessaire pour entraîner une réponse neuronale spécifique (Butson et al., 2006). Les électrodes doivent être caractérisées par une faible impédance pour l'enregistrement ou la délivrance d'un courant en toute sécurité (Cogan, 2008). Contrôler la délivrance de ce courant est théoriquement plus facile avec la microstimulation que la macrostimulation. Il est plus difficile de limiter et confiner l'extension de ce courant avec l'utilisation de macroélectrodes, en raison d'une surface de contact plus importante, d'une distance plus grande entre deux macrocontacts pour une stimulation bipolaire et d'une magnitude plus élevée du courant délivré.

La SEIC à haute fréquence délivrée par les macroélectrodes inhiberait les corps neuronaux proches tout en excitant les projections axonales. De petits changements dans la localisation de ces macroélectrodes conduiraient donc à des résultats sensiblement différents (Herrington et al., 2016). De plus, la SEIC dans la substance grise pourrait perturber l'activité neuronale à une échelle très locale, tandis que les électrodes stimulant la substance blanche pourraient augmenter l'activation de neurones en aval (Afraz et al., 2006; Histed et al., 2009; Arcot Desai et al., 2014). Ces variabilités, dépendantes de la position à l'échelle milli- voire micrométrique de l'électrode et du tissu qu'elles sont capables de cibler, sont difficilement maîtrisables avec les techniques d'implantation actuelles des macroélectrodes. Elles le sont d'autant plus qu'une hétérogénéité de taille et de géométrie des électrodes peut se voir au sein d'une même étude. Par exemple, le type d'électrode est variable en fonction des préférences de cliniciens des différentes institutions qui ont participé au protocole, avec l'inclusion de SEIC obtenues par des électrodes sous-durales ou par des macro-électrodes profondes qui peuvent être de marques différentes (PMT depthalon ou AdTech) (Jacobs et al., 2016; Ezzyat et al., 2018).

Les premières études ayant démontré une amélioration des performances mnésiques par la SEIC, comme la SEIC du fornix (Hamani et al., 2008; Miller et al., 2015) et de la région entorhinale (Suthana et al., 2012), ont utilisé des macroélectrodes dont le diamètre est évalué aux alentours de 1,2 mm (AdTech, USA). Comparativement à des microélectrodes dont le diamètre se situe aux alentours de 100 micromètres de diamètre, on peut considérer que cette stimulation manque de précision, avec peu de spécificité sur la cible et qu'elle peut affecter des populations neuronales très



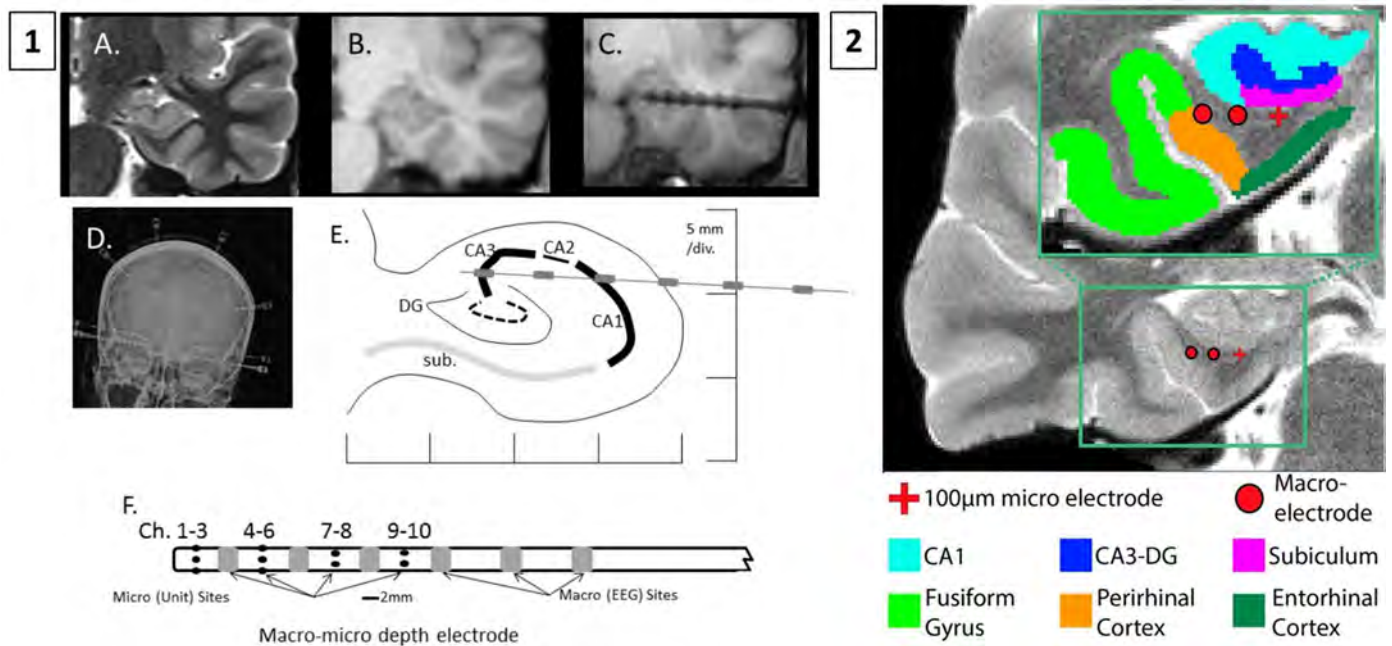
hétérogènes. La surface géométrique au contact du tissu des macroélectrodes est supérieure à environ  $100\,000\ \mu\text{m}^2$  ( $0,001\ \text{cm}^2$ ). Les microélectrodes ont une surface bien plus petite, approximativement inférieure à  $10\,000\ \mu\text{m}^2$  (Cogan, 2008). Comparées aux macroélectrodes, les microélectrodes ont des contacts beaucoup plus petits et par conséquent affectent une région cérébrale plus limitée (Arcot Desai et al., 2014). Un avantage évident des microélectrodes est donc une meilleure résolution spatiale et leur capacité à stimuler un plus faible volume de tissu. Sous réserve d'un nombre d'électrodes suffisant, la microstimulation pourrait offrir plus de spécificité spatiale et permettrait de mieux maîtriser les conséquences des SEIC sur les projections de la structure stimulée, avec une meilleure sélectivité fonctionnelle (Engel et al., 1999; Cogan, 2008). Les faibles courants délivrés au travers des microélectrodes semblent d'abord activer plutôt qu'inhiber les neurones proches (Afraz et al., 2006; Arcot Desai et al., 2014; Fetsch et al., 2014), mais peuvent également activer des neurones en aval des projections axonales proches du site de stimulation (Histed et al., 2009). Cibler des projections afférentes pourrait être une stratégie plus spécifique et plus efficace pour contrôler des neurones en aval (Riva-Posse et al., 2014). Au niveau hippocampique par exemple, des microstimulations à haute fréquence de la voie perforante (qui participe normalement à la potentialisation à long terme dans l'hippocampe) entraînent une vaste réorganisation des réseaux hippocampiques, mais aussi des aires corticales, comme le cortex frontal médial et le noyau accumbens (Canals et al., 2009).

La microstimulation imiterait ainsi les effets physiologiques (Fetsch et al., 2014) et a donc déjà montré sa capacité moduler différents processus cognitifs chez l'animal (Histed et al., 2009; Logothetis et al., 2010). Par exemple, la microstimulation du noyau caudé antérieur chez le singe rhésus améliore les performances d'apprentissage associatif (Williams & Eskandar, 2006). Chez l'homme, il y a plus de vingt ans, la microstimulation avait déjà montré sa capacité à induire des phosphènes lorsqu'elle est appliquée dans le cortex visuel primaire (Schmidt et al., 1996). Elle semble aussi pouvoir influencer la mémoire procédurale : des microstimulations de la substance noire diminuent l'apprentissage par renforcement (Ramayya et al., 2014). Mais ce n'est seulement que très récemment qu'apparaissent les premiers résultats suggérant qu'elle peut aussi moduler les performances en mémoire déclarative.

Par cette capacité à cibler précisément la sous-structure à stimuler, les microélectrodes seraient particulièrement adaptées aux stimulations hippocampiques et rhinales, des structures très proches mais cytoarchitectoniquement et fonctionnellement très différentes, sous-tendant des processus différents de notre mémoire à long-terme (Brown & Aggleton, 2001; Barbeau, 2011; Meunier & Barbeau, 2013). Des SEIC du cortex entorhinal ou du subiculum droit augmentent les performances en mémoire visuelle (Titiz et al., 2017), Figure 18. Mais là-encore, l'hétérogénéité règne



entre ces différentes études. Outre des paramètres électriques hétérogènes, le type et la géométrie de l'électrode varient, comme nous l'avons vu précédemment.



**Figure 18 : Deux exemples de microstimulation pour moduler les performances mnésiques.**

A : Microstimulation hippocampique avec microélectrodes affleurant entre deux macrocontacts (Hampson et al., 2018). B : Microstimulation du cortex entorhinal avec microélectrodes (California Fine Wire, Grover Beach, CA) émergeant à l'extrémité de l'électrode (AdTech) (Titiz et al., 2017).

### 5.2.5. Type de tissu stimulé

La chronaxie est définie comme le temps nécessaire pour exciter un tissu nerveux à l'aide d'un courant électrique, **Figure 14**. La chronaxie va être influencée par différents facteurs :

- Le neurone lui-même (elle est plus importante pour le corps cellulaire que pour l'axone, les axones myélinisés ou non myélinisés ont des chronaxies différentes). Des neurones au fond d'un sillon ont des seuils de modulations probablement plus élevés que des neurones en surface d'un gyrus (Matsumoto et al., 2007) ;
- La résistance (et la capacitance) influence également la chronaxie (Vincent et al., 2015). Cette résistance va varier en fonction du site stimulé de la structure nerveuse, si la stimulation est intra- ou extra-cellulaire (Rattay et al., 2012). Les impédances sont différentes dans la substance blanche ou grise (Nathan et al., 1993) ;
- Le processus pathologique (lésion tumorale ou épilepsie pharmacorésistante) (Mandonnet et al., 2010) ;

- La forme du pulse ;
- Les propriétés de l'électrode ;
- La température locale.

Tous ces facteurs vont impacter sur la cascade d'événements secondaire à la SEIC. Les différences de seuils d'intensité de SEIC nécessaires pour la cartographie fonctionnelle ou pour obtenir une post-décharge entre différents lobes, notamment entre le lobe frontal et les régions temporo-pariétales (Pouratian et al., 2004) et les différences d'effets en fonction de la localisation en substance grise ou substance blanche détaillés plus haut sont autant de preuves de l'influence du tissu sous-jacent sur la variabilité potentielle de l'effet des SEIC.

**Il existe donc une grande variété de paramètres propres à la zone ciblée :** une variabilité des seuils d'intensité de SEIC pour induire un signe fonctionnel entre individus, entre différentes régions cérébrales chez un même individu, à l'échelle de la substance blanche ou de la substance grise. Il existe également une grande variabilité de la combinaison de paramètres choisis pour stimuler ces zones ciblées, que ce soit au niveau de la fréquence, de l'intensité, de la durée et de la forme de l'impulsion, de la durée totale de SEIC et donc de la charge de courant délivrée, entre différentes études comme au sein d'une même étude.

**Cette hétérogénéité ne fait que souligner les incertitudes sur les effets neuronaux des SEIC et la difficulté d'extrapolation des résultats obtenus d'une technique de stimulation à une autre, d'une échelle à une autre. Ils pourraient être l'une des explications des multiples résultats contradictoires recensés dans la littérature.** Si des recommandations destinées aux cliniciens pour orienter les choix des paramètres de stimulation existent pour la SCP de la maladie de Parkinson (Larson et al., 1986; Kuncel & Grill, 2004; Volkmann et al., 2006), elles reposent en grande partie sur des données empiriques et restent peu développées pour les autres types de SEIC (Isnard et al., 2018; Landré et al., 2018). Surtout, les cliniciens (que ce soient pour la SCP continue ou pour des SEIC transitoires lors de bilans pré-chirurgicaux de patients épileptiques) ne connaissent pour la plupart pas les réponses neuronales et la cascade d'événements sous-jacentes aux ajustements des paramètres électriques qu'ils manipulent. Des protocoles analysant spécifiquement l'impact de chacun de ces paramètres à différentes échelles, in vivo, manquent à l'heure actuelle.

**Enfin, les designs d'électrodes étant très variables, on comprend qu'il existe des variabilités non négligeables dans la résolution spatiale de l'iEEG et dans l'étendue de la surface stimulée, que l'on considère les différents types de macroélectrodes ou de microélectrodes. A cela s'ajoutent des variabilités interindividuelles liées au positionnement de l'électrode et à l'impact du tissu stimulé.**

**Les modèles d'électrodes hybrides actuellement disponibles, associant des micro- et des macroélectrodes, ont plusieurs limites :**

- l'utilisation de monofilaments qui enregistrent des activités neuronales multi-unitaires (*MUA : multi-unit activities*) mais ne permettent pas une distinction précise des potentiels d'action correspondant à chaque unité cellulaire (*SUA : single-unit activities*),
- un design restreignant la correspondance spatiale entre les enregistrements de l'iEEG entre les macrocontacts et l'activité neuronale ou lorsque cette correspondance est respectée le design ne permet aux microélectrodes que d'affleurer entre deux macrocontacts ce qui limite l'échantillon corticale exploré et la possibilité de capter l'activité neuronale.

### 5.3. Une grande variabilité du moment pour accéder à la dimension électrophysiologique

#### 5.3.1. Stimuler selon les étapes du processus mnésiques

La mémoire humaine est régie par différents processus, que l'on peut schématiquement diviser en trois étapes séquentielles :

- L'encodage de l'information
- Le stockage ou la maintenance en mémoire
- Le rappel ou la récupération des informations.

Le moment de stimulation, et par conséquent l'état cérébral, pourraient influencer les effets de la SEIC (Sreekumar et al., 2017). Stimuler selon les étapes du processus mnésiques implique une dépendance à la tâche mnésique qui est proposée aux sujets. En 1985, Halgren et Wilson démontrent un impact différentiel de la SEIC sur les performances en fonction de son moment d'application dans la séquence de la tâche cognitive (Halgren & Wilson, 1985). Les SEIC sont appliquées à différents moments d'une tâche de mémoire verbale à court terme chez 25 patients implantés au niveau de la portion ventro-latérale du thalamus. Au total, 13 électrodes droites et de 13 électrodes gauches ont pu être comparées. L'application des SEIC avait lieu soit au moment de la présentation de l'objet à nommer (donc ***l'encodage***), soit au moment du ***rappel (libre) 10 secondes*** plus tard après une tâche de distraction, soit au moment d'une ***tâche de reconnaissance*** de ce mot suivant le rappel, soit de manière ***combinée*** pendant l'encodage et le rappel, en fonction des différents essais. Seules les SEIC appliquées dans le thalamus gauche ***pendant l'encodage*** ont permis d'obtenir une diminution du nombre d'erreurs, alors que les SEIC appliquées ***pendant le rappel*** augmentaient le nombre d'erreurs.

**Dans la même lignée, plusieurs équipes ont choisi de stimuler spécifiquement pendant une tâche cognitive.** Le moment choisi varie :

- La stimulation peut être continue pendant toute la tâche sans tenir compte de la présentation des stimuli, comme par exemple des SEIC non-stop au cours de l'apprentissage, d'une phase de distraction ou de rappel (Fell et al., 2013).

- D'autres sélectionnent certaines séquences : au moment de l'encodage uniquement lors de la présentation de certains stimuli (Jacobs et al., 2016; Suthana et al., 2012) ou lors de différentes phases alternativement (soit pendant la période d'encodage, soit pendant le rappel, soit pendant la phase de distraction (Merkow et al., 2015).

Choisir une phase spécifique de réalisation de la tâche mnésique a une réelle influence sur les performances. Par exemple, Suthana et ses collaborateurs ont choisi de ne stimuler que pendant l'encodage d'une tâche de mémoire de navigation spatiale (Suthana et al., 2012). Les 7 sujets inclus devaient apprendre la localisation de 6 magasins dans un environnement virtuel. La SEIC n'était appliquée qu'au moment de la présentation de 3 des 6 magasins (3 magasins différents pour chaque sujet) au cours de plusieurs blocs, avec pour résultat un meilleur encodage de ceux qui étaient accompagnés d'une SEIC. Dans l'étude de l'équipe de Merkow, stimuler pendant la période de distraction entre l'encodage et le rappel apparaît plus délétère pendant une tâche de mémoire verbale sur les performances en rappel, que stimuler pendant l'encodage ou pendant la phase de rappel (Merkow et al., 2015). Les SEIC en phase de distraction altèrent la capacité des sujets à rappeler la liste de mots en partant du 1<sup>er</sup> mot qui leur avait été présenté. Ils émettent l'hypothèse que la stimulation pourrait interférer avec le buffer phonologique, cette répétition mentale nécessaire à la mémoire de travail, ou interférer avec d'autres processus physiologiques permettant notamment de retenir les informations contextuelles temporelles.

Mais l'hétérogénéité des paradigmes expérimentaux est là-encore une constante de la littérature. Si deux études différentes proposent des SEIC pendant la même période, comme l'encodage, au moment de la présentation des stimuli, les durées de stimulation et les intervalles de rétention restent différents (Suthana et al., 2012; Jacobs et al., 2016). Les tâches se composent d'un matériel différent pour chaque étude. Des tâches de mémoire verbale, visuelle ou visuo-spatiales sont proposées. Par exemple, dans l'étude d'Halgren et al. (1985), l'expérience associe du matériel verbal et du matériel visuel, et mélange différentes informations sémantiques. La SEIC est appliquée pendant la présentation des stimuli, le rappel en mémoire immédiate est testé pendant la post décharge. Les tâches de mémoire verbale de l'équipe de Fell ou de celle de Jacobs sont plus basiques avec une simple présentation de mots (Fell et al., 2013; Jacobs et al., 2016). Les tâches de mémoire spatiale étaient sensiblement différentes entre les études de Jacobs et al. et de Suthana et al. Si elles ont de nombreux points communs, en obligeant le sujet à évoluer dans un environnement virtuel, elles pourraient mettre en jeu des processus de navigation et donc de mémoire spatiale distincts : allocentrique pour Jacobs et al., non allocentrique pour Suthana et al.

### 5.3.2. Stimuler plusieurs régions de manière synchrone

Un réseau étant activé par la synchronisation de ses différents constituants, stimuler plusieurs nœuds de ce réseau pourrait aider à activer plus facilement l'intégralité d'un circuit. C'est l'hypothèse émise par plusieurs équipes (Fell et al., 2013; Kim et al., 2016). **Le moment de stimulation devient important s'il est choisi pour synchroniser ces différentes régions, notamment si la SEIC est délivrée à une certaine phase du signal oscillatoire** (Kim et al., 2016; Senova et al., 2018). La synchronisation de phase (*zero-lag phase*) de l'activité EEG entre différentes structures cérébrales est un mécanisme primordial dans l'encodage mnésique et donc dans la formation de souvenirs (Fell & Axmacher, 2011).

Prenons l'exemple de l'étude Fell et de ses collaborateurs, au cours de laquelle des SEIC ont été appliquées de manière synchrone dans l'hippocampe et dans le cortex rhinal pendant une tâche de mémoire verbale chez 11 patients souffrant d'une épilepsie temporale (Fell et al., 2013). L'efficacité de ce mode de SEIC est contrôlée par l'application de SEIC sham et de SEIC en anti-phase. Une tendance à de meilleures performances pour les SEIC en phase que les SEIC sham, elles-mêmes meilleures que pour celles en anti-phase, est observée. Bien que les résultats manquent de puissance et ne sont pas significatifs, cette étude pilote suggère qu'une stratégie de stimulation synchrone entre deux nœuds d'un même réseau pourrait être payante. Mais leur méthodologie ne contrôle pas la phase du signal oscillatoire sous les différentes électrodes, dans les différentes bandes de fréquence, au moment de l'application de la SEIC.

Cette stratégie de **stimulation en boucle ouverte (« open loop »)**, sans contrôle de l'activité cérébrale sous les électrodes ou à distance, est historiquement la première technique de stimulation et demeure celle choisie par la majorité des études. C'est lors de telles SEIC que sont induits et enregistrés les phénomènes expérientiels. Même si un moment de stimulation est déterminé sur des bases comportementales (étape d'une tâche cognitive, délivrance du stimulus en phase entre deux électrodes, etc.), la SEIC n'est pas appliquée en fonction d'un état cérébral maîtrisé et contrôlé par un enregistrement EEG direct et simultané.

### 5.3.3. Stimuler en contrôlant l'état cérébral sous-jacent

De nouvelles procédures expérimentales s'orientent vers une stratégie en boucle fermée ou « closed loop ». Il s'agit de stimulations adaptatives dans lesquelles le signal délivré est en quelque sorte adapté en temps réel, selon des mesures de l'activité cérébrale (comme par exemple la phase

oscillatoire ou l'activité neuronale) dans le but d'entraîner et de mimer une dynamique physiologique (Carron et al., 2013; Grant & Lowery, 2013; Detorakis et al., 2015; Parastarfeizabadi & Kouzani, 2017; Senova et al., 2018). Cette technique fait déjà partie de l'arsenal thérapeutique sur le territoire américain pour les épilepsies pharmacorésistantes ne pouvant bénéficier d'une exérèse chirurgicale : une macroélectrode profonde implantée dans la zone épileptogène délivre une SEIC lorsqu'une crise est détectée par des électrodes sous-durales placées sur le cortex de la région correspondant à la zone épileptogène (Sun et al., 2008; Morrell, 2011; Sun & Morrell, 2014). Elle pourrait également devenir une évolution de la SCP dans la maladie de Parkinson (Rosin et al., 2011; Beuter et al., 2014). Mais la closed loop n'en est qu'à ses balbutiements pour la neuromodulation mnésique, avec quelques études chez l'animal (Berger et al., 2011) et seulement deux procédures expérimentales très récentes chez l'Homme (Ezzyat et al., 2016, 2018; Hampson et al., 2018).

Utilisant un système de stimulation en boucle fermée, l'équipe d'Ezzyat au travers de deux publications apporte des informations plus précises et à une échelle moins grossière que les études précédemment citées sur l'impact du moment et de l'état cérébral lors de l'application de la SEIC (Ezzyat et al., 2016, 2018). Les auteurs ont entraîné, par l'utilisation de la MVPA, un classificateur de régression logistique (*logistic regression classifier*) à traiter l'état cérébral selon les performances obtenues lors d'une tâche cognitive préalablement effectuée chez 25 sujets. Ce classificateur se base sur les modifications spectrales de l'EEG intracrânienne, c'est-à-dire sur les variations de puissance du signal dans différentes bandes de fréquence au moment de l'encodage, pour prédire les performances mnésiques. Une diminution de la puissance du signal dans les basses fréquences et une augmentation de la puissance du signal dans les hautes fréquences dans les cortex temporaux, occipitaux, frontaux prédit un rappel réussi (= « *état de bon encodage* »). Si ce pattern n'est pas réuni, on peut donc logiquement prédire un mauvais encodage probable et un rappel échoué (« *état de mauvais encodage* »). Une SEIC délivrée pendant un « *état de mauvais encodage* » détecté par les informations du classificateur augmente les performances mnésiques. Cette amélioration des performances est elle-même secondairement corroborée par le classificateur qui confirme désormais un état de bon encodage. Inversement, si la SEIC est délivrée pendant un « *état de bon encodage* », les performances diminuent, le classificateur confirmant une modification du pattern spectral.

**Les résultats de ces quelques travaux précurseurs en closed-loop ne font qu'appuyer que l'effet des SEIC dépend de l'état cérébral au moment de l'application de la stimulation. Surtout ils confirment qu'une détermination plus précise du moment où la SEIC est appliquée peut avoir un impact majoré, prévisible et déterminant sur les performances mnésiques.** De quoi ouvrir de multiples pistes de réflexion pour corriger les insuffisances des méthodes actuelles de neuromodulation dans la maladie d'Alzheimer (Senova et al., 2018).

**Lors d'un phénomène expérientiel induit par une SEIC, c'est la séquence de rappel qui est induite. Ces phénomènes expérientiels ont servi de modèles à la neuromodulation électrique mnésique. L'extrapolation des paramètres induisant des phénomènes expérientiels à la neuromodulation doit rester prudente en prenant en compte que ce n'est pas l'encodage ou la consolidation qui sont activées.**

**La neuromodulation électrique cherchant à améliorer nos performances mnésiques doit théoriquement améliorer les trois séquences nécessaires à toute création et remémoration d'un souvenir : l'encodage, le stockage et le rappel. Si la SEIC module l'un de ces processus spécifiques, on s'attend logiquement à ce que les performances soient dépendantes du processus pendant lequel la SEIC est appliquée, avec un effet différentiel selon que la stimulation est appliquée durant l'encodage, le rappel ou le stockage de l'information.** Les différents essais menés dans la population atteinte de la maladie d'Alzheimer ne se préoccupent pas de ces différentes séquences : la SEIC est appliquée de manière continue, c'est-à-dire pendant ou après quelques tests standards neurocognitifs dont l'échelle et les séquences n'ont rien à voir avec les moments de SEIC (Laxton et al., 2010; Fontaine et al., 2013; Leoutsakos et al., 2018).



## 6. Le côté obscur de la dimension électrophysiologique

Nous en avons vu dans la première partie de cette thèse que toute une série de paradoxes persiste dans la dimension phénoménologique. La dimension électrophysiologique a elle-aussi sa part de mystères et de contradictions. Depuis Penfield sont observés des résultats comportementaux positifs ou négatifs, donc antagonistes, pour des SEIC appliquées au même site avec des paramètres similaires, par exemple des vocalisations ou une anarthrie par une stimulation du pied de la circonvolution frontale ascendante (Penfield & Boldrey, 1937; Borchers et al., 2012). Il est en de même pour des phénomènes mnésiques : une SEIC de la région temporale médiale peut produire des phénomènes mnésiques « positifs » - les phénomènes expérientiels, comme des phénomènes mnésiques « négatifs » - des jamais-vu (Gloor et al., 1982; Fish et al., 1993), des oublis et troubles mnésiques transitoires (Halgren et al., 1978).

Les premières hypothèses sur le mécanisme d'action de la SCP faisaient un parallèle entre les résultats cliniques et comportementaux obtenus par une SEIC à haute fréquence d'une cible et ceux d'une lésion de la même structure cérébrale (Benabid, 1997). On considère encore actuellement que la SEIC crée en quelque sorte une lésion transitoire réversible (« une lésion informationnelle » – cf **paragraphe 4**) lorsqu'elle est en marche (Grill et al., 2004). Sur la base de ce paradigme, on pourrait logiquement et trivialement penser que la SEIC empêche certaines structures du réseau de la mémoire de fonctionner correctement, plutôt que d'activer l'ensemble du réseau pour accroître les capacités mnésiques. Si une augmentation des performances avec des SEIC à 50 Hz a été rapportée (Suthana et al., 2012), d'autres travaux démontrent que les SEIC à 50 Hz inhibent les populations neuronales (iEEG ou IRMf) près de l'électrode de stimulation (Chkhenkeli et al., 2004; Logothetis et al., 2010; Kinoshita et al., 2016) et perturbent de façon reproductible certaines fonctions (motrices comme cognitives) lors de la réalisation de cartographie fonctionnelles en pratique clinique (Ojemann et al., 1989). C'est d'ailleurs cette propriété qui est utilisée en clinique ou en chirurgie éveillée pour démontrer la fonction de la région cérébrale stimulée (Mandonnet et al., 2010).

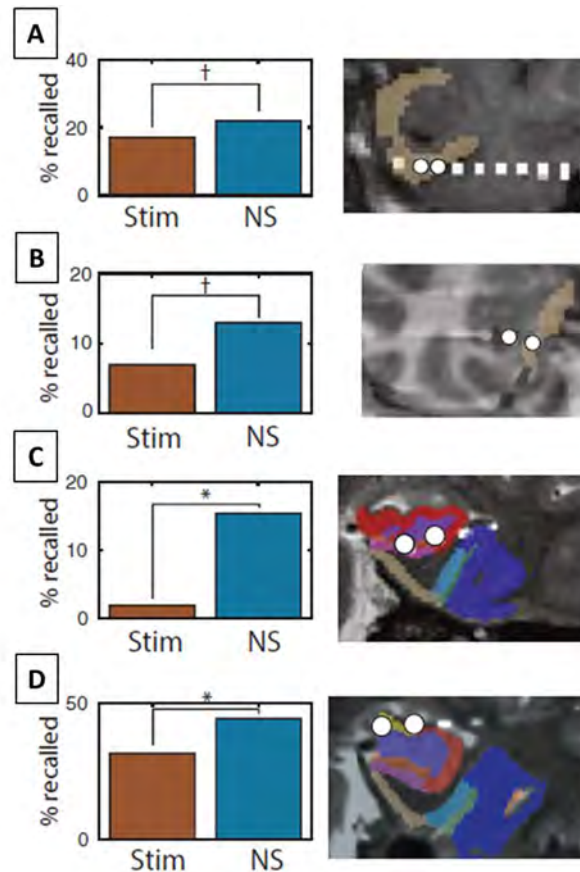
## 6.1. Des résultats contradictoires

### 6.1.1. Une amélioration ou une diminution des performances mnésiques ?

L'étude de l'équipe d'Itzhak Fried prônant des effets positifs sur la mémoire spatiale par SEIC du cortex entorhinal, a fait grand bruit (Suthana et al., 2012). Parue dans le New England en 2012, elle compte déjà à son actif plus de 261 citations. Cependant, Joshua Jacobs et ses collaborateurs (2016), avec une plus grande cohorte de patients, ne reproduiront leurs résultats (**Figure 19**). Ils rapportent le contraire : un effet délétère de la SEIC de la région entorhinale et de l'hippocampe sur les mémoires spatiale et verbale. Ils ont pourtant eux aussi choisi pour cibles le cortex entorhinal et la structure hippocampique. Le choix de plusieurs cibles leur a permis de comparer l'efficacité des SEIC dans chacune de ces régions. Une SEIC de 50 Hz (comme Suthana et al., 2012) était proposée aux sujets pendant une tâche de mémoire épisodique spatiale (retenir notamment la position d'un objet caché dans un vaste environnement virtuel) et verbale (apprentissage d'une liste de mots). La force de cette étude est d'avoir inclus 49 sujets (dont 12 patients implantés dans le cortex entorhinal et 28 dans l'hippocampe), contre 7 dans la publication princeps de Suthana et al. La SEIC entorhinale pendant la phase d'encodage altérait la précision des sujets en mémoire spatiale et diminuait également les performances de rappel lors de la tâche verbale. En considérant l'ensemble des patients, la SEIC entorhinale abaissait les performances de 9%, la SEIC hippocampique de 8% dans les deux tâches de mémoire, peu importe la latéralisation hémisphérique. Si la magnitude de leur effet semble modeste et vient contraster avec les 64% d'amélioration des performances mnésiques de Suthana et al., il n'en demeure pas moins que l'étude a été menée sur une plus grande population, avec un nombre important d'essais lors de différentes tâches mnésiques, offrant une puissance statistique conséquente. Des résultats complémentaires seront obtenus dans la même cohorte (Goyal et al., 2018) : dans le domaine verbal, la SEIC du lobe temporal perturbe l'ordre et l'agencement temporel en mémoire épisodique et altère le rappel d'item en première position des listes. La SEIC altère spécifiquement la mémoire spatiale des objets éloignés dont les représentations dépendent probablement de cellules de grilles ou de lieu.

Il ne s'agit pas des seules preuves que les SEIC transitoires de l'hippocampe et du cortex entorhinal peuvent perturber l'encodage et le rappel de mots ou d'objets récemment appris, ainsi que des informations en mémoire épisodique (Coleshill et al., 2004; Lacruz et al., 2010). Un grand nombre d'études stimulant le lobe temporal médial, notamment l'hippocampe, observent une diminution des performances mnésiques (Morris et al., 2012; Sreekumar et al., 2017). Déjà dans les années 1950 à

1970, Penfield, Bickford et Ojeman soulignaient les effets antagonistes des SEIC, avec un arrêt de l'encodage mnésique quand une SEIC était appliquée à proximité de l'hippocampe (Feindel & Penfield, 1954), une amnésie rétrograde de quelques jours pour des SEIC du gyrus temporal moyen postérieur (Bickford et al., 1954) ou une perturbation du rappel à court terme d'un matériel verbal par des SEIC thalamiques gauches (localisées dans le pulvinar antéro-latéral) (Ojeman & Fedio, 1968).



*Figure 19 : Diminution des performances à une tâche de mémoire verbale lors de SEIC avec macroélectrodes du cortex entorhinal (A, B) et de l'hippocampe (C, D) gauches (Jacobs et al., 2016).*

### 6.1.2. Des éléments de réponses pour de telles contradictions ?

L'antagonisme des résultats des études de Jacobs et al. (2016) et Suthana et al. (2012), proposant pourtant des paradigmes et une méthode de SEIC similaires, est illustratif de telles discordances dans la littérature. Des éléments de réponses sont peut-être à rechercher, sous ces apparentes similitudes, dans certaines différences de tâche, de localisation et de paramètres électriques.

Les tâches de mémoire spatiale ont de nombreux points communs entre les études de Jacobs et Suthana, en obligeant le sujet à évoluer dans un environnement virtuel. Mais elles ne sont pas complètement identiques et pourraient mettre en jeu différents processus (allocentrique pour Jacobs et al., non allocentrique pour Suthana et al.).

La plupart des résultats contradictoires sur la modulation mnésique au cours des dernières années ont été obtenus avec des SEIC par macroélectrodes. On peut émettre l'hypothèse que de telles SEIC, compte tenu d'une précision spatiale faible des macroélectrodes par rapport aux microélectrodes, affectent des assemblées neuronales différentes, participant à la variabilité des résultats. Il est possible que les macroélectrodes des travaux de Jacobs et Suthana aient ciblé des aires sensiblement différentes au sein du cortex entorhinal. On peut imaginer que de petites différences micrométriques dans les clusters de populations neuronales stimulées au sein du cortex entorhinal puissent avoir un impact majeur sur les performances. La microstimulation a permis de montrer que les effets de la SEIC seraient très sensibles à la région cérébrale qui est stimulée sur une échelle spatiale très limitée (Tamura et al., 2017). C'est l'une des raisons avancées pour poursuivre le développement de la microstimulation qui, délivrée par un seul filament de plus petite taille, permet d'éliminer l'hétérogénéité inhérente à la macrostimulation.

Enfin, si la fréquence de SEIC et l'échelle d'intensité sont similaires dans les études de Jacobs et Suthana (**Tableau – Annexe 1**), des différences subtiles existent dans les autres paramètres. Par exemple, la durée de stimulation varie : 10 secondes par essai dans la tâche de mémoire spatiale de Jacobs, contre une durée de SEIC plus longue pour les patients testés par Suthana (la durée de stimulation était variable selon le temps que le patient passait à naviguer dans l'environnement virtuel lors de l'encodage). Une simple modification de la combinaison de l'un ou des paramètres électriques impacte la quantité de courant délivré.

### **6.1.3. Une post-décharge nécessaire, inhibitrice ou neutre ?**

La post-décharge, dont le rôle dans l'émergence de symptômes cliniques est un vieux débat de la littérature, est également au centre de ces contradictions. Sa propagation à d'autres régions cérébrales que celles du site de SEIC, participant donc à la symptomatologie, font qu'elle pourrait biaiser la cartographie fonctionnelle et la localisation d'une fonction corticale après SEIC (Blume et al., 2004). Son rôle est particulièrement discuté dans l'émergence des phénomènes expérientiels. Ce

débat entre une post-décharge inhibitrice ou une post-décharge indispensable est illustratif des contradictions sur l'impact de l'intensité de stimulation et donc de la charge délivrée sur la survenue d'un effet positif ou négatif.

Un effet inhibiteur de cette post-décharge a régulièrement été proposé. Sa survenue après une SEIC limiterait l'apparition des phénomènes expérientiels (Vignal et al., 2007). Halgren et Wilson ont stimulé l'amygdale, l'hippocampe et le gyrus parahippocampique de 3 patients épileptiques, pendant une tâche associative de mots et d'images. Le rappel différé (mais pas le rappel immédiat) des mots était significativement altéré, si et seulement si une post-décharge unilatérale était observée (Halgren & Wilson, 1985). Dans une autre étude, la même équipe a repris une série de stimulations de la région temporale interne en SEEG chez des patients épileptiques (Halgren et al., 1978). Une amnésie était retrouvée chez 7 des 36 patients (14 SEIC). Les SEIC étaient toujours accompagnées d'une post-décharge : bilatérale dans 6 stimulations sur 10, unilatérale et controlatérale à la zone épileptogène pour 4 avec l'hypothèse d'une perturbation du fonctionnement de l'hippocampe sain associée à des lésions controlatérales de la région temporale. Probablement en se basant sur de telles constatations, Jacobs et Suthana choisissent tous les deux la même échelle d'intensité de stimulation, en précisant explicitement que celle-ci ne doit pas dépasser le seuil de survenue d'une post-décharge.

Cependant, des données contradictoires remettent en cause cette influence inhibitrice, avec d'une part, des preuves qu'elle n'est pas nécessaire pour entraver les processus mnésiques. Des SEIC bilatérales du lobe temporal médial ont pu induire une amnésie sans post-décharge évidente (Chapman et al., 1966). Des SEIC du lobe temporal médial ne dépassant pas le seuil de survenue d'une post-décharge peuvent entraîner des déficits en mémoire de reconnaissance que ce soit en stimulant un seul site (Lee et al., 1988; Coleshill et al., 2004) ou en stimulant plusieurs sites de manière bilatérale (Halgren & Wilson, 1985). D'autre part, d'autres résultats démontrent qu'elle n'empêcherait pas l'émergence de souvenirs après une SEIC et la synchronisation de régions cérébrales éparses dans la bande thêta (Barbeau et al., 2005a).

## **6.2. Des résultats peu convaincants quand ils sont positifs**

Dans le cadre spécifique de la maladie d'Alzheimer, la neuromodulation n'a à ce jour apporté que des résultats limités, avec tout d'abord une grande hétérogénéité au sein d'une seule et même étude. Prenons l'exemple de la stimulation du noyau basal de Meynert (Kuhn et al., 2015). Six patients ont été implantés dans ce noyau avec le protocole de SEIC suivant : 3 patients bénéficiaient d'une SEIC

active pendant deux semaines, suivies de deux semaines avec la SEIC éteinte. Pour les trois autres, la SEIC était d'abord fonctionnelle pendant 2 semaines puis éteinte pendant deux semaines. Seulement 4 des 6 patients ont été considérés comme « répondeurs » sur la base soit de la TEP cérébrale au FDG, soit des scores cliniques à l'ADAScog, soit de l'EEG. Le MMS restait en moyenne stable après un an de stimulation (là où il s'aggrave de 4 points dans des populations de malades non stimulés). Mais en prenant chaque cas individuel, un seul patient a vu son MMS s'améliorer significativement, 3 sont restés stables et 2 se sont aggravés. Seul un patient a vu son score à l'ADAScog s'améliorer. Pour 3 patients, il existait une augmentation globale de 2–5 % du métabolisme glucidique cortical, plus prononcée dans les régions temporales sur la TEP. Un patient sur 4 n'a eu aucune amélioration du profil d'hypométabolisme. Il faut noter que les paramètres de SEIC pouvaient varier entre patients (pulses de 120-150 ou 90 microsecondes, amplitude de 2 V à 4,5 V, fréquence de 10 ou 20 Hz).

De plus, les quelques résultats positifs des essais arguant une modulation des performances mnésiques peuvent s'avérer peu convaincants avec peu de pertinence neuropsychologique du test employé ou peu de puissance statistique en raison d'une très faible population. Dans le travail de Koubeissi et al., c'est un MMS répété de manière horaire au cours de phases de SEIC de 4 heures qui sert de test et de marqueur objectif pour l'évaluation des performances cognitives chez des patients épileptiques stimulés dans le fornix (Koubeissi et al., 2013). Une amélioration du MMSE significative de 0,82 points, surtout sur le rappel des mots, était observée après SEIC. Certes les 3 mots étaient changés de test en test mais peut-on vraiment retenir ce résultat, basé sur un test de débrouillage, comme pertinent quand on parle de mémoire ? A l'issue de l'étude de Fell et al., seule une tendance à un effet linéaire en fonction de la condition de SEIC (en phase > sham > anti-phase) à de meilleures performances au rappel de mots était observée chez les seuls patients épileptiques stimulés dont les performances de base à une tâche de mémoire antérograde verbale (RL/RI 15) étaient normales (Fell et al., 2013). Ces différences n'étaient toutefois pas significatives. Et pour l'instant l'équipe n'a pas encore publié de plus grande cohorte avec le même paradigme expérimental pour renforcer la puissance de leurs analyses.

**Nous avons cité une série d'études qui proposent un effet positif de la SEIC sur les performances mnésiques animales et humaines. Mais il faut regarder de près leurs résultats : l'effet sur l'augmentation des performances mnésiques est souvent faible, à la limite de la significativité, sur un très faible nombre de patients et se basant sur des tâches cognitives souvent non pertinentes, peu écologiques, hétérogènes.**

**Surtout, un nombre croissant de publications (et bientôt aussi nombreuses) démontrent l'effet inverse : une aggravation des performances mnésiques par la SEIC.**

**Pourquoi de telles discordances dans la littérature ?** Par une revue de celle-ci, on peut entrevoir certains éléments de réponse :

- L'hétérogénéité de méthodologie au travers des différentes études.
- Des contradictions liées à la tâche. Les tâches comprennent un matériel différent pour chaque étude et peuvent reposer sur des paradigmes très variables. Des tâches différentes de mémoire verbale, visuelle ou visuo-spatiales sont proposées, ce qui limite les possibilités de comparaison entre les différents travaux.
- La prise en compte d'une adaptation de la tâche à la latéralisation hémisphérique n'est pas toujours respectée.
- Le bilan neuropsychologique des patients de base n'est pas toujours détaillé et la prise en compte de la latéralisation d'une éventuelle lésion ou de la zone épileptogène qui peuvent influencer le profil mnésique n'est pas systématique. Ces dernières peuvent être hétérogènes au sein d'une même étude.

## **B. Problématique de la thèse**

### **1. Objectifs**

Parce que nous ne sommes toujours pas capables d'activer nos réseaux mnésiques de manière reproductible et prédictible par la SEIC, il est indispensable de mieux comprendre les effets de la SEIC. Les phénomènes expérientiels mnésiques représentent indubitablement une interface et un support pour approfondir la neuromodulation mnésique :

- Spontanés, ils sont un modèle d'étude de la mémoire à long terme permettant de cerner les régions spécifiques impliquées dans certains processus mnésiques et qui doivent éventuellement être envisagées comme cibles de la SEIC, en fonction des buts recherchés de la stimulation.
- Induits, ils sont l'illustration de la possibilité d'activation des réseaux mnésiques par la SEIC.

Nous l'avons vu dans cette introduction, ces phénomènes expérientiels souffrent encore de problèmes de définitions, d'amalgames, d'incertitudes sur leurs bases anatomiques et ont été insuffisamment confrontés aux modèles de la mémoire déclarative. En parallèle, les effets de la SEIC restent encore très peu connus. Malgré un terrain flou, des bases fragiles avec des connaissances parcellaires, les études sur la neuromodulation mnésique par les SEIC se multiplient, empiriquement. Presque logiquement, les résultats de telles études sont soit faibles, soit contradictoires, soient nuls.

Pour participer à la compréhension des clés de l'émergence de tels phénomènes mnésiques, et indirectement des clés pour moduler les réseaux mnésiques, nous nous proposons d'explorer les phénomènes expérientiels au travers de deux dimensions : la première phénoménologique et la seconde électrophysiologique.

#### **Une dimension phénoménologique**

Il s'agit en quelque sorte d'un retour aux sources avec une étude des récits de sujets et une analyse plus précise de la phénoménologie, de la sémiologie clinique de ces différents phénomènes mnésiques : le déjà-vu, les réminiscences involontaires, le sentiment de préscience et le déjà-rêvé. Si le déjà-vu concentre une grande partie des travaux scientifiques, les autres phénomènes expérientiels, comme les réminiscences involontaires, le déjà-rêvé ou les phénomènes associés à la sensation de préscience n'ont été que très peu étudiés.

Nos objectifs sont :



- Rationaliser et étoffer encore un peu plus nos connaissances sur ces phénomènes qui font toujours l'objet d'amalgames dans la communauté scientifique, d'interprétations souvent fantaisistes et erronées auprès du grand public.
- Confronter cette phénoménologie aux grands modèles actuels de la mémoire déclarative, ce qui n'a quasiment jamais été fait.
- Mieux les distinguer entre eux et les confronter à ces modèles pour obtenir plus d'informations pertinentes sur leurs substrats neuronaux, plus largement sur les réseaux mnésiques et sur les effets de la stimulation cérébrale sur ces réseaux.

Cette étape, pourtant délaissée par la littérature actuelle est un préalable indispensable à une meilleure compréhension des objectifs et des effets de la neuromodulation électrique cérébrale.

### **Une dimension électrophysiologique**

Cette seconde dimension a pour but d'explorer le principal moyen d'induction des phénomènes expérientiels : la stimulation électrique intra-cérébrale (SEIC). Nous tentons de mieux comprendre les effets de la SEIC à différentes échelles, d'abord macroscopique, sur les réseaux mnésiques au travers de certains de ces phénomènes expérientiels, puis microscopique, sur l'activité neuronale unitaire.

Nos objectifs sont :

- Participer à la compréhension de l'influence des différents paramètres de stimulation avec un focus notamment sur la localisation, la technique, la fréquence de stimulation et l'état cérébral pré-stimulation pour aboutir à l'émergence d'un phénomène expérientiel mnésique. Existe-t-il une combinaison optimale de ces paramètres pour activer les réseaux de la mémoire ?
- Déterminer quels réseaux à large échelle sont activés par la SEIC lors de l'induction d'un phénomène expérientiel mnésique. Ces réseaux sont-ils cohérents avec les modèles actuels d'organisation de la mémoire déclarative ?
- Etudier l'effet des SEIC à l'échelle neuronale chez le patient épileptique in vivo, ce qui n'a pour l'instant jamais été fait chez l'Homme.
- Explorer l'impact de la variation de certains des paramètres, notamment la fréquence de SEIC, sur l'activité neuronale. Quelles informations peut-on en extraire pour améliorer et adapter la neuromodulation mnésique par les SEIC ?

## 2. Bref aperçu des études

Ces deux dimensions seront explorées au travers de 6 études.

---

### *Etudes publiées, en cours de révision ou soumises*

---

- **Etude n°1 : “Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena”**

Il s’agit d’une revue de toutes *les réminiscences involontaires* rapportées dans la littérature, induites par la SEIC depuis Penfield, auxquelles nous avons ajouté notre propre base de données. Nous en analysons précisément le contenu selon une classification que nous avons élaborée sur la base des grands modèles théoriques de la mémoire à long terme, ainsi que les paramètres de stimulation qui en sont à l’origine.

- **Etude n°2 : “Déjà-rêvé : Prior dreams induced by direct electrical brain stimulation”**

Par le biais d’une revue de la littérature et de l’ajout de nouvelles données, nous proposons la première étude se focalisant sur *le déjà-rêvé* apportant des bases scientifiques solides à son existence et proposant différents sous-types en fonction de ses caractéristiques phénoménologiques.

- **Etude n°3 : “Déjà-vu and prescience in a case of severe episodic amnesia following bilateral hippocampal lesions”**

Il s’agit du cas clinique d’une patiente épileptique souffrant d’une amnésie épisodique sévère avec atrophie bi-hippocampique, mais rapportant des phénomènes de *déjà-vu*, et d’autres phénomènes expérientiels associés à un sentiment de *préscience*, fréquents, qu’elle est capable de décrire exhaustivement. Ce cas apporte un éclairage sur le rôle, débattu dans la littérature, des différentes sous-structures du lobe temporal médial dans la genèse du déjà-vu et de la sensation de préscience, en particulier celui de l’hippocampe. Elle participe au même titre que les études n°1 et 2 à la démonstration qu’une distinction rigoureuse des différents sous-types de phénomènes expérientiels peut fournir des informations sur les substrats cérébraux de notre mémoire à long terme.

- **Etude n°4 : “Contemporary awake craniotomy fails to induce memories and replicate Penfield’s results: True or not?”**

Il s'agit d'un questionnaire sur la disparition des rapports de phénomènes expérientiels induits en chirurgie éveillée depuis Penfield. Ce constat oblige à rechercher les causes propres à la **technique de stimulation** dans la genèse des phénomènes expérientiels, et plus largement dans l'activation artificielle de nos réseaux mnésiques.

### ***Etudes en cours de finalisation***

---

- **Etude n°5 : “Trapping ecological and autobiographical memories with intracranial electrical brain stimulation”**

La connectivité fonctionnelle entre différentes structures cérébrales, au sein des lobes temporaux, pendant des réminiscences induites par la SEIC et de différentes natures, est comparée à celle d'autres phénomènes expérientiels induits par la SEIC. Ces modifications de connectivité provoquées par la SEIC sont évaluées dans différentes bandes de fréquence (du thêta au gamma), mais également en fonction de la survenue ou non d'une post-décharge et par rapport à l'état de base pré-stimulation. L'objectif de cette étude est de mieux comprendre les corrélats électrophysiologiques propres au rappel de souvenirs en mémoire à long terme, et notamment ceux de l'ecphorie.

- **Etude 6 : “Is the Papez circuit a loop?”**

Par cette étude rétrospective, nous analysons l'efficacité des SEIC dans les principales structures du circuit de Papez, au centre réseau de la mémoire à long terme. Nous démontré que l'efficacité globale, qu'elle soit clinique ou électrique, des SEIC dans l'une de ces structures, la région cingulaire postérieure, est moindre par rapport aux SEIC des autres régions limbiques qui lui sont fortement connectées. Surtout, il semble s'agir de l'un des rares hubs du circuit de Papez dont la SEIC est incapable d'induire des phénomènes mnésiques, malgré le rôle soutenu par ce circuit. Cette analyse illustre la nécessité de considérer des « portes d'entrée », c'est-à-dire **des localisations** préférentielles où les SEIC ont plus d'efficacité pour activer les réseaux mnésiques.

- **Etude n°7 : « Etude de l'effet des stimulations électriques intracérébrales sur l'activité neuronale et sur l'optimisation du bilan préchirurgical des épilepsies partielles pharmacorésistantes »**

L'utilisation d'une nouvelle électrode hybride intra-cérébrale nous permet d'étudier les variations de l'activité neuronale unitaire après des stimulations électriques cérébrales dont nous faisons varier **le paramètre fréquentiel**. Si nous n'étudions pas directement des stimulations qui induisent des phénomènes expérientiels dans le cadre de cette étude, la technique de SEIC reste la même. L'avantage de cette nouvelle électrode hybride est de permettre des analyses multi-échelles : d'étudier l'impact neuronal de la macrostimulation utilisée en pratique clinique courante, au site de stimulation comme à distance, et d'intégrer des tétrodes (un design encore jamais utilisé chez l'Homme et permettant une meilleure identification des unités neuronales unitaires).

## C.Etude n°1 : Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena

Jonathan Curot <sup>a,b</sup>, Thomas Busigny<sup>a</sup>, Luc Valton <sup>a,b</sup>, Marie Denuelle <sup>a</sup>, Jean-Pierre Vignal <sup>c</sup>,  
Louis Maillard <sup>c,d</sup>, Patrick Chauvel <sup>e,f</sup>, Jérémie Pariente <sup>a,g</sup>, Agnès Trebuchon <sup>e,f,h</sup>, Fabrice Bartolomei <sup>e,f,h</sup>,  
Emmanuel J. Barbeau <sup>b</sup>

*a – Unité de Neurologie Cognitive, Epilepsie, Pathologie du Mouvement, CHU de Toulouse, France*

*b – CerCo, CNRS, UMR5549, Toulouse Mind and Brain Institute, France*

*c – Département de Neurologie, CHU de Nancy, France*

*d – Université de Nancy, France*

*e – INSERM, U751, Marseille, France*

*f – Faculté de Médecine, Université Aix-Marseille, France*

*g – INSERM, U1214, TONIC, Toulouse Mind and Brain Institute, France*

*h – Service de Neurophysiologie Clinique, CHU de Marseille, France*

---

### Valorisation

- Article publié en 2017 : Curot, J., Busigny, T., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J.-P., Maillard, L., ... Barbeau, E. J. (2017). Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 78. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.018>
- 2 posters scientifiques : *European Congress on Epileptology*. Stockholm, Suede. "Poster Highlight"(2014); *International Learning and Memory Conference*, Irvine, USA (2018).
- Communication en conférence nationale : *Dix-neuvièmes journées francaises d'Epileptologie*, Toulouse, France (2016).
- Création d'une base de données en accès libre sur internet regroupant toutes les réminiscences induites par des SEIC existantes, évolutive.  
<http://gpe.ups-tlse.fr/memstim.php>  
<https://figshare.com/s/923f93555a0ce51426e4>

---

### Points-clés

- Une démonstration que les stimulations électriques intracérébrales (SEIC) peuvent induire une grande variété de souvenirs. Mais la plupart sont peu détaillés et peu contextualisés.
  - Les SEIC n'activent pas les souvenirs aléatoirement mais suivant un pattern fonctionnel précis.
  - La nature qualitative des souvenirs dépend largement du site de SEIC.
  - Les réseaux mnésiques ne peuvent être activés que par certains de leurs nœuds : principalement temporaux (en particulier le cortex rhinal).
  - Il reste difficile d'identifier une combinaison de paramètres électriques (ex. fréquence, intensité) qui augmenterait de manière fiable la prévalence des réminiscences.
-

## Résumé

### Contexte

Les stimulations électriques cérébrales (SEIC) induisent parfois des réminiscences, mais on ignore encore en grande partie le type de souvenirs qu'elles peuvent déclencher.

### Méthodes

Nous avons revu 80 ans de littérature traitant de ces réminiscences induites par les SEIC, depuis les premiers cas rapportés par Penfield, et nous y avons ajouté notre propre base de données. Nous les avons classées selon les modèles actuels de la mémoire déclarative.

### Résultats et conclusions

Nous avons observé une variété étonnamment grande de réminiscences couvrant tous les aspects de la mémoire déclarative. Cependant, la plupart étaient peu détaillées et quelques-unes seulement étaient épisodiques. Ce résultat ne supporte pas les théories d'une mémoire hautement stable et détaillée, telle que postulée à l'origine par Penfield et toujours largement répandue dans le grand public.

De plus, les réseaux mnésiques ne sont activés que par certains de leurs nœuds: 94,1% des SEIC recensées sont temporales, bien que les lobes pariétaux et frontaux, eux aussi impliqués dans les réseaux de la mémoire à long terme, aient été stimulés.

Enfin, la nature qualitative des souvenirs dépend en grande partie du site de stimulation. Les SEIC du cortex rhinal induisent principalement des réminiscences de souvenirs autobiographiques sémantiques, alors que seules les SEIC hippocampiques provoquent des souvenirs épisodiques. Ces résultats confirment le fait que les SEIC peuvent activer la mémoire de manière prédictible chez l'Homme.

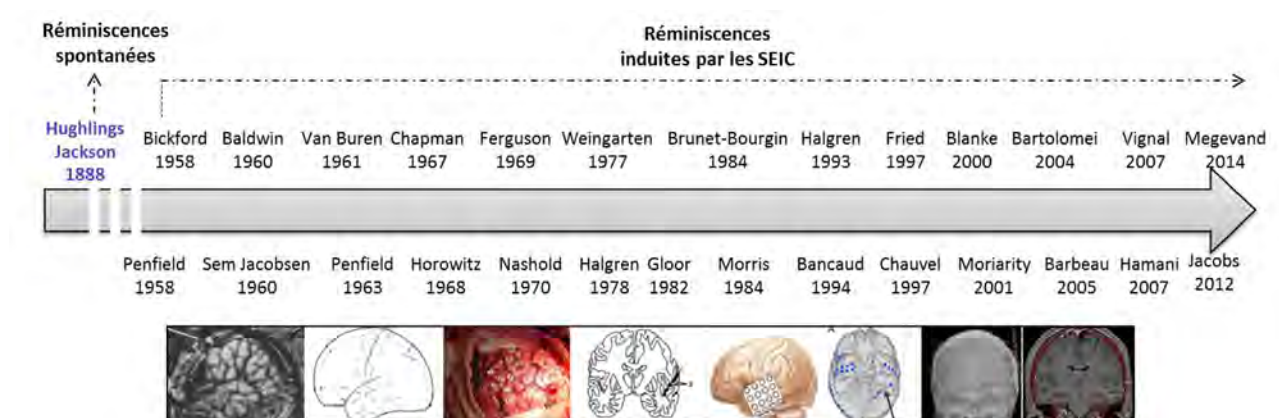


Figure 20 : Historique des publications des réminiscences induites depuis Penfield et jusqu'en 2016



## Review article

## Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena



Jonathan Curot<sup>a,b,\*</sup>, Thomas Busigny<sup>a</sup>, Luc Valton<sup>a,b</sup>, Marie Denuelle<sup>a</sup>, Jean-Pierre Vignal<sup>c</sup>, Louis Maillard<sup>c,d</sup>, Patrick Chauvel<sup>e,f</sup>, Jérémie Pariente<sup>a,g</sup>, Agnès Trebuchon<sup>e,f,h</sup>, Fabrice Bartolomei<sup>e,f,h</sup>, Emmanuel J. Barbeau<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Department of Cognitive Neurology, Epileptology and Movement Disorders, Toulouse University Hospital, France

<sup>b</sup> CerCo, CNRS, UMR5549, Toulouse Mind and Brain Institute, France

<sup>c</sup> Department of Neurology, Nancy University Hospital, France

<sup>d</sup> University of Nancy, France

<sup>e</sup> INSERM, U751, Marseille, France

<sup>f</sup> Faculty of Medicine, Aix-Marseille University, France

<sup>g</sup> INSERM, U1214, TONIC, Toulouse Mind and Brain Institute, France

<sup>h</sup> Department of Clinical Neurophysiology, Marseille University Hospital, France

## ARTICLE INFO

## Keywords:

Memory

Reminiscence

Electrical brain stimulation

Experiential phenomena

Episodic memories

Semantic memories

Autobiographical memory

Rhinal cortex

Hippocampus

Epilepsy

## ABSTRACT

Electrical brain stimulations (EBS) sometimes induce reminiscences, but it is largely unknown what type of memories they can trigger. We reviewed 80 years of literature on reminiscences induced by EBS and added our own database. We classified them according to modern conceptions of memory.

We observed a surprisingly large variety of reminiscences covering all aspects of declarative memory. However, most were poorly detailed and only a few were episodic. This result does not support theories of a highly stable and detailed memory, as initially postulated, and still widely believed as true by the general public.

Moreover, memory networks could only be activated by some of their nodes: 94.1% of EBS were temporal, although the parietal and frontal lobes, also involved in memory networks, were stimulated. The qualitative nature of memories largely depended on the site of stimulation: EBS to rhinal cortex mostly induced personal semantic reminiscences, while only hippocampal EBS induced episodic memories. This result supports the view that EBS can activate memory in predictable ways in humans.

## 1. Introduction

In 1934, Penfield reported that the application of low intensity electrical brain stimulation (EBS) on specific portions of the cortex of an epileptic patient undergoing awake neurosurgery made him/her relive an event of his/her past. Between the 30s and 60s, Penfield reported 40 epileptic patients who experienced psychic phenomena after application of EBS on the neocortex (Penfield, 1958; Penfield and Perot, 1963). Among them, several patients reported reminiscences of past experiences. Penfield assimilated these responses to the dreamy-state occurring spontaneously during seizures described half a century earlier by Hughlings Jackson (1880) and Hughlings Jackson and Colman (1898) (Box 1). Penfield considered that EBS were reactivating complete stored memory traces, these experiential phenomena being viewed as replays of engrams, like a “tape-recording”: “Past experience, when it is recalled

electrically, seems to be complete including all the things of which an individual was aware at the time [...]” (Penfield and Perot, 1963).

Since Penfield's pioneering work, several studies have also reported experiential phenomena after EBS (see below for a complete list). However, some of them challenged Penfield's theory. For example, Gloor (1990) proposed the matrix theory, a reconstructive process whereby EBS leads to the elaboration of excitation and inhibition patterns in widely distributed neural networks, of which some are able to represent a given previous experience, albeit in a caricatured way. Hence, whereas Penfield thought that EBS could induce reminiscence exactly similar to the original event, a bit like playing a videotape at random, Gloor was of the view that only the gist of these memories could be activated. Penfield's hypothesis remains influential nowadays (Loftus and Loftus, 1980; Simons and Chabris, 2011). But although attractive, whether this conception of a highly stable memory is

Abbreviations: AD, afterdischarge; EBS, electrical brain stimulation; SEEG, stereoelectroencephalography

\* Corresponding author at: CerCo UMR5549, Pavillon Baudot, CHU Purpan, BP25202, 31052 Toulouse Cedex, France.

E-mail address: [jonathan.curot@cnrs.fr](mailto:jonathan.curot@cnrs.fr) (J. Curot).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.018>

Received 1 November 2016; Received in revised form 16 March 2017; Accepted 19 April 2017

Available online 23 April 2017

0149-7634/ © 2017 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Box 1****Definitions**

We provide in this box a definition for some of the technical terms used in this review.

**Afterdischarge:** Transient EEG changes after electrical brain stimulation (EBS), easily observed on intracranial recordings and corresponding to a burst of epileptiform activity induced by the electrical stimulation. An afterdischarge can be confined to the electrodes that are stimulated, but it can also spread to other brain areas, with or without clinical symptoms. When an afterdischarge spreads to other adjacent and remote electrodes, it can be considered as a stimulation-EEG induced seizure. EBS applied during SEEG or electrocorticography do not systematically induced afterdischarges (see Kovac et al., 2016 for review).

**Déjà-vu:** A transitory mental state whereby an objectively novel experience feels subjectively familiar. This experiential phenomenon is devoid of any content and has a short time course (Illman et al., 2012).

**Dreamy-state:** This terminology was originally used by Hughlings-Jackson (1880, 1888, 1898) to define a particular “elaborate and voluminous” mental state that occurs during some epileptic seizures: “*There is not always loss, but there is, I believe, always, at least defect, of consciousness co-existing with the over-consciousness*” (1898), “*I believe—there is a kind of double consciousness—a ‘mental diplopia,’*” (1899). He hypothesized that these mental states were “of different kinds”. He paradoxically never referred specifically to dreams, but rather emphasized the fact that experiential phenomena following temporal lobe epilepsy felt like dreaming. Today, in clinical practice, experiential phenomena (see definition) related to temporal lobe epilepsy are often grouped under the term “dreamy-state”, although reminiscences or experiential phenomena seem more appropriate because better defined.

**Electrical Brain Stimulation:** It is the application of electrical current directly to the cortex. It can be delivered temporarily: intra-operatively during awake surgery in patients with brain tumours or intractable epilepsy to identify critical areas for cognitive and motor functions; extra-operatively during stereoelectroencephalography and electrocorticography (see definition) in patients with intractable epilepsy in order to study connectivity, cortical excitability and to delineate the seizure onset zone. It can also be delivered chronically with implanted electrodes for treating various neurological (Parkinson disease, essential tremor, under development for intractable epilepsy) and psychiatric disorders (depression, obsessive compulsive disorders). They can sometimes induce unexpected behaviours and experiences, such as reminiscence (see definition).

**Electrocorticography:** Intracranial recording of EEG with similar indications and goals as the SEEG (see definition), but in this case subdural grids are placed directly on the surface of the cortex to record electrical activity from the cerebral cortex. A craniotomy is required to implant the grids. Recordings can be performed either in the operating room or extra-operatively during several days. Low intensity currents can be delivered between adjacent contacts to study local cortical excitability.

**Experiential phenomena:** This term is used in a broad sense and includes various types of transitory mental states, sensory and memory illusions, which the patients subjectively experience. They can occur during an epileptic seizure or following electrical brain stimulation. Penfield (1954) was the first to use the word “*experiential*”: initially “*experiential flash-back*” referred to the “*random re-enactment of a conscious sequence from the patient's past*”. It was separated from “*interpretive illusions*” which referred to “*alteration of perception of the present*” such as auditory illusions and from “*interpretive signaling*” which were “*production of sudden interpretations of the present experience, such as familiar, strange, fearful...*”. Gloor gathered all these as “*experiential phenomena*” (Gloor et al., 1982; Gloor, 1990).

**Reminiscence:** Involuntary recall of a memory during a seizure or following electrical brain stimulation. This phenomenon has content such as visual mental images and/or other sensory characteristics contrary to déjà-vu. The time course of this phenomenon is supposed to be longer than déjà-vu. The content can refer to different type of information and thus to different types of memories: semantic memories, personal semantics, episodic memories but also reminiscences of dreams. Hughlings Jackson (1888) also used the word “*reminiscence*”. But he assimilated it to the “*dreamy-state*” and he never defined it explicitly.

**Stereoelectroencephalography (SEEG):** Intracerebral and extra-operative recording of EEG during several days long, using depth electrodes surgically implanted into the brain. SEEG is used for drug-refractory epileptic patients, candidates for neurosurgery. Noninvasive presurgical assessment could not determine precisely the seizure onset zone. Intracerebral electrodes are thus implanted using a stereotaxic frame in circumscribed brain areas according to seizure semiology and hypothetical epileptic networks. The patient keeps these electrodes until seizures occur to determine the seizure onset zone. Low intensity currents can also be delivered along the different contacts of the electrodes to study local excitability (Talairach and Bancaud, 1965).

plausible or whether it is one of the numerous neuromyths that have been identified remains to be clarified (Lilienfeld et al., 2009; Dekker et al., 2012). This situation is largely due to the fact that it is unknown what type of memory EBS can exactly induce.

Furthermore, divergent views can be found in the literature about the influence of the localization of EBS (Penfield, 1958; Halgren et al., 1978; Vignal et al., 2007; Bartolomei et al., 2004). For example, some authors consider that the site of stimulation has no consequence on the type of memory induced, favouring the idea that what matters is the patients' personality (Halgren et al., 1978; Halgren and Chauvel, 1993; Chauvel, 2014), whereas others suggest that stimulation of specific sites could induce specific types of memories (Bartolomei et al., 2004; Barbeau et al., 2005). However, these reminiscences are nowadays the major source of inspiration for preliminary trials aiming at improving memory performances using EBS (Lee et al., 2013; Suthana and Fried, 2014). A series of reports demonstrated that EBS of the medial temporal lobes but also of the fornix could induce memories

(Halgren et al., 1978; Gloor et al., 1982; Bancaud et al., 1994; Gloor, 1990; Hamani et al., 2008; Vignal et al., 2007). It is for this reason that stimulation of the rhinal cortex (Suthana et al., 2012; Fell et al., 2013), hippocampus (Fell et al., 2013) or fornix (Laxton et al., 2010; Smith et al., 2012; Fontaine et al., 2013) were chosen empirically as targets to modulate memory networks using chronic EBS. Whether the site of EBS really has no consequence on the type of memory; or whether there is a preferable localization to access specific types of memory is thus of crucial importance to determine how to modulate memory using EBS.

Moreover, an important variability of electrical stimulation parameters (electrode geometry, pulse amplitude, duration, frequency, monopolar or bipolar EBS, monophasic or biphasic pulses) can be found in the literature. This variability leads to differences in the electric field distribution (Kuncel and Grill, 2004; Winawer and Parvizi, 2016) and make it uncertain which neural elements are really targeted and modulated by EBS across studies. Fundamental questions remain about the effects of EBS on the neurons surrounding the electrode and



on their large scale consequences (McIntyre et al., 2004; Borchers et al., 2012). Furthermore, contradictory effects are attributed to the after-discharge (EEG changes after EBS artefacts, AD, see Box 1). Some authors postulated that a widespread AD is necessary to induce experiential phenomena (Halgren et al., 1978). Others insisted in contrast on an inhibitory role of AD, since an early spread of the discharge to the temporal neocortex could prevent the occurrence of reminiscences of memory (Vignal et al., 2007). Overall, much uncertainty about the conditions in which reminiscences of memory can be induced thus remains.

Surprisingly, given the theoretical importance of these data, no systematic review of reminiscences induced by EBS has been performed despite more than 80 years of production since Penfield's initial observations.

In this study, we performed a systematic review of all reminiscences, induced by EBS, we could find in the literature, with the addition of 45 cases from our own database for which we have precise localization. Penfield was referring to memory using the analogy of a videotape recorder. He was in fact referring to what would now be called autobiographical episodic memory (Tulving, 2002), as this concept had not been coined at his time. There has been little attempt to classify reminiscences following modern conceptions of memory, distinguishing, for example, episodic from semantic memory. Therefore, we classified all reminiscences induced by EBS depending on the type of memory. We also simultaneously analyzed the localization of the EBS, as well as the effects of the afterdischarge and the parameters of stimulation, to gather and synthesize as much information as possible for future studies.

## 2. Methods

### 2.1. Data collection

We did our best to collect all experiential reports related to memory induced by EBS, whether for severe epilepsy or other neurological disorders, available in the literature. Inclusion criteria were:

1. A content: visual or auditory content or both, which could be more or less elaborate.
2. A relation with memory.
3. Induced by EBS.

This implied the following exclusion criteria:

1. Déjà-vu and déjà-vécu phenomena: those that are devoid of any content or mental imagery and consist of a subjective sense of familiarity or a feeling of recollection for an objectively new situation (Bartolomei et al., 2004, 2012; O'Connor and Moulin, 2010; Illman et al., 2012).
2. Rudimentary visual or auditory hallucinations, such as a noise or a shape unrelated to memory.
3. All spontaneous phenomena and spontaneous memories reported during seizures.
4. Unrealistic and implausible events.

We surveyed all articles and studies published in scientific journals, book chapters and thesis manuscripts, published since Penfield's pioneering work, between 1958 and 2015 and indexed in Medline and Google Scholar. We searched these databases using combinations of the following keywords (no keyword was used in isolation): "Epilepsy", "memories" or "memory" (alone or combined with "autobiographical", "retrieval", "recollection"), "hallucination" (alone or combined with "visual" or "sound" or "auditory"), "dreamy-state", "souvenir", "reminiscence", "déjà-vu", "experiential phenomena", "mental imagery". These were furthermore combined with the keywords "electrical brain stimulation", "human brain stimulation", "brain stimulation", "electro-

corticography", "deep brain stimulation", "depth electrodes", "stereo-electroencephalography". Pubmed search resulted in about 860 links to publications, and Google Scholar search in more than 5000 links (with overlaps between the 2 databases). Animal studies, explicit absence of reference to electrical stimulation in the title, explicit absence of experiential phenomenon in the title, explicit non-electrical stimulations (as TMS) in the title lead to rejection of the article. We scanned the abstracts of all the other reports. 188 publications were considered worth reading, and we ultimately selected 29 publications in English or in French dealing with EBS in human subjects. To be as comprehensive as possible, we also searched for relevant papers in the references provided in each of these publications and reviewed additional work.

We also added our own data, collected from three epilepsy surgery centres in France (Toulouse, Marseille, Nancy) covering the period between 2003 and 2015. All patients in this second category were explored using a similar Stereo-ElectroEncephalography (SEEG) technique (Box 1, Talairach and Bancaud, 1965). Each of these patients suffered from partial epilepsy and anticonvulsant drugs failed to control the seizures. The exact location of the epileptogenic zone could not be specified by a non-invasive assessment including MRI, video-EEG and functional imagery such as 18-FDG positron emission tomography in all patients and ictal single position emission cerebral tomography in some patients. SEEG recording was performed in order to precisely define the epileptogenic zone. All patients had a comprehensive evaluation including detailed history and neurological examination, neuropsychological testing, routine MRI, surface EEG and SEEG. SEEG was carried out as part of the patients' clinical care. SEEG recordings were performed using intracerebral multiple contacts depth electrodes implanted intracranially according to Talairach's stereotactic method (Talairach and Bancaud, 1965).

Each patient received detailed information about the objectives of the Stereo-ElectroEncephalography (SEEG) technique before intracerebral electrode implantation. They also received explanations about the objective of the stimulations, which is a standard clinical procedure and consists in stimulating the brain areas sampled with the intracerebral electrodes in order to assess the local propensity of these brain areas to induce seizures. They signed informed consent for the implantation. The reminiscence reported in this study are those collected during this standard clinical procedure. Patients were retrospectively selected if they reported reminiscence during the stimulations.

### 2.2. Data categorization

We distinguished EBS (e.g. application of electrical current on brain structures) and reminiscence (e.g. the reminiscence induced by EBS). Several EBS could indeed induce the same reminiscence in some patients. We thus identified a number of EBS and a number of reminiscences. Two publications needed special care. Bickford et al. (1958) reported a subject that would have felt a similar experiential phenomenon 62 times with the same electrode at the same place. However, the complexity of the phenomenon was variable depending on the parameters used, and only one single comprehensive debriefing that could fit into our classification is reported from their publication. Thus, we only considered one EBS and one reminiscence for this patient. Mahl et al. (1964) reported several experiential phenomena in one patient, including reminiscences. But due to a very specific methodology (targeted psychological examinations during EBS to assess the impact of EBS on psychological functioning and patient's discourse), we did not include the different EBS responses described in this publication in order to avoid any ambiguity.

Three evaluators (JC, TB, EB) working in the fields of neurology, psychology and cognitive neuroscience defined 8 different categories to classify memories according to their content. The aim was to classify the different reminiscences into various aspects of long-term declarative memory while staying as independent as possible without preconceptions. The categories were created in accordance with contemporary

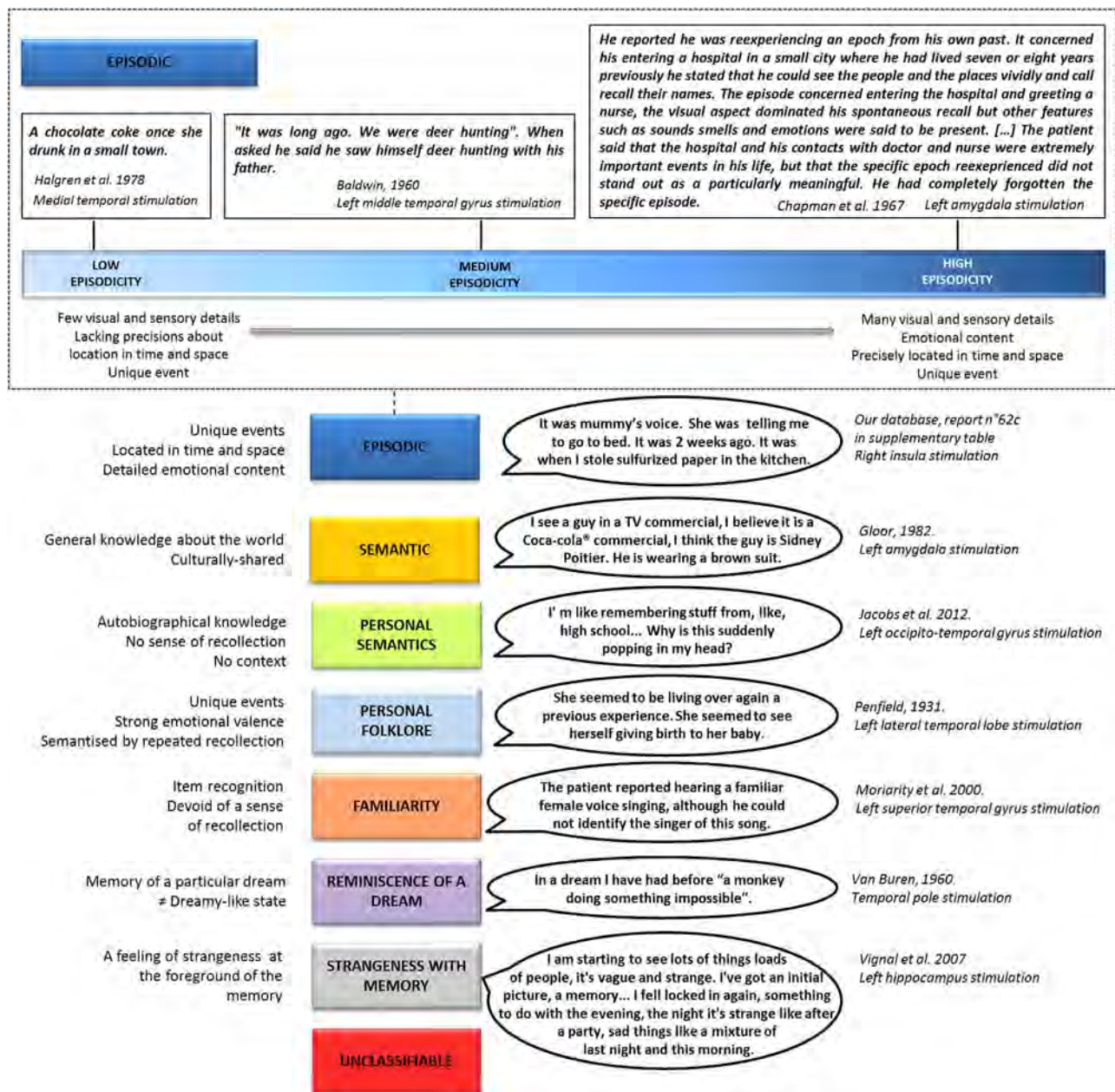


Fig. 1. Data categorization of memories induced by EBS. Examples are provided for each category.

memory systems (Tulving, 1972, 1995; Renoult et al., 2012). Reminiscences were then independently classified by each of the three evaluators, the final category corresponding to a consensus among the evaluators, after discussion in case of disagreement. If the three evaluators independently agreed on the same category, this category was automatically chosen. If one or more of the three evaluators disagreed, the content of the reminiscence was jointly re-analyzed. If the discussion led to a consensual category, this category was chosen. Reminiscences valued differently by the three evaluators and for which no consensus could be reached were classified in an “unclassifiable” category. The evaluators actually initially disagreed for 39% of the cases reported in the literature and in 13.3% of the cases reported in our database. The large disagreement for the cases from the literature is simply due to the poor description of many reminiscences. After discussion, 17.5% of the cases from the literature were classified in the “unclassifiable” category in contrast with 2.2% of the cases from our database. The categories were the following (see Fig. 1 for examples of each category).

- 1. Autobiographical episodic memories:** An episodic response was defined as a unique personal event, detailed in space and time, including details and sometimes emotional content. Details of the debriefing were sufficient to conclude that this was a unique and plausible event from the patient's life. We divided this category in three subcategories, depending on the episodicity level (high, medium, low) based on the importance of the visual and sensory details and the state of consciousness reported by the patient. High episodic rating was given only if all the following components of the reminiscence were described: location, date and details. Medium episodic rating was given if the location or the date was given but not both and if the report lacked details. Low episodic rating was given if the debriefing allowed concluding to an episodic event while being poorly described and lacking date and place.
- 2. General or pure semantic memories:** These were responses related to the general knowledge one has about the world, culturally-shared and devoid of spatial and temporal encoding context. We divided general semantics in visual or auditory semantic

depending of the content of the response.

3. **Personal semantics (or autobiographical semantic memories):** Personal semantics included all autobiographical knowledge devoid of any subjective sense of recollection and detailed temporal context.
4. **Personal folklore:** It was a category midway between autobiographical semantic memory and autobiographical episodic memory. These were unique events in a person's life but probably semanticised through repeated recollections because of their strong emotional valence and importance for the patient's identity (steps in life) (Cermak and O'Connor, 1983). The idea behind this category was that EBS could have triggered such reminiscences more than others given their importance for the subject.
5. **Familiarity:** Responses classified as familiar were reports of objects or sounds that were known by the subject but for which no further context could be retrieved. Visual familiarity and auditory familiarity were distinguished. Note that all these responses had content, i.e. feelings of familiarity without content were discarded.
6. **Reminiscence of a dream:** We noted that several patients reported the memory of a particular dream. It was not an EBS inducing a dreaming-like state, but an EBS inducing the memory of a dream already dreamed by the subject.
7. **Strangeness with memory:** Responses classified in this category were those for which the patient reported a relation with memory, but a feeling of strangeness was at the foreground of the experiential phenomenon and the content was too fragmentary to retain this phenomenon as an episodic or semantic memory.
8. We collected in an **unclassifiable category** all EBS that produced a phenomenon with a visual or auditory content that might be associated with memory. However, debriefing was too short and the authors did not provide enough information to reach a consensus between the evaluators for the phenomenon to be included in the preceding categories.

These categories were relatively exclusive of each other, as there are features belonging preferentially to one or the other. The only exception was the category “strangeness with memory”, which could sometimes occur simultaneously with the others (we counted about 13 such occurrences and each time we classified the reminiscence not in the category “strangeness with memory” but in one of the other, thus resulting in some underestimation of this category).

### 2.3. Variables of interest

We separately analyzed the data from the literature and the data from our own SEEG database for which we know precisely the technique used, the different EBS parameters and the localization of the electrodes. We analyzed:

- Patients' clinical characteristics: age, gender, type of pathology, handedness, supposed lateralization of the epileptogenic zone.
- The prevalence of reminiscences induced by EBS when sufficient data were available in the articles.
- The localization of the different EBS to better understand which brain structures could be involved in the recall of such memories.
- Delay between encoding and EBS. Analysis of this period, when not clearly stated in the report of the patient, was carried out by an approximation based on the subject's age and the period of life that was referred to in the reminiscence. This analysis could indirectly inform us about consolidation mechanisms and the presence or absence of a temporal gradient in the type of memories recalled.
- All the information provided by the authors about the EBS parameters to analyze whether a combination of parameters preferentially allows the production of these reminiscences: types of electrodes (depth macro-electrodes, surface electrodes and subdural grids), monopolar or bipolar EBS, pulses (frequency in Hertz,

duration and biphasic or monophasic stimulation), intensity (Ampere) or voltage (Volt) and duration. Very often, only the amplitude parameters or the intensity parameters were specified but not both. As the amplitude and intensity parameters vary widely between authors, we grouped them into ranges:

- Intensity of EBS: 0–1 mA, > 1–2 mA, > 2–3 mA, > 3 mA.
- Amplitude of EBS: 0–1 V, 1–5 V, 5 V. We also retained a range of 2–12 V due to a large number of EBS in this range, and because the authors did not provide more precise information.
- The presence or the absence of an afterdischarge (AD) after EBS. The AD corresponds to transient EEG changes (such as a burst of epileptiform activity) after EBS artefacts.

Note that in many instances, only partial information could be retrieved from the articles, in particular in the articles from the 60s to the 80s. For one patient in our database, data were too old to get all clinical and electrophysiological information, and for two patients we could not retrieve EBS intensity.

### 2.4. Localization of the EBS

The localizations of the EBS were represented on schematic brain maps according to the category of induced reminiscences. For the literature data, these brain maps were produced with the best approximation possible, since most publications provide a localization of EBS in terms of gyrus or Brodmann areas. Very few publications reported coordinates in a standardized referential atlas, however we report them in the on-line summary table when they were available.

We named “rhinal cortex” the brain area including the entorhinal and perirhinal cortices, with the aim to broadly make reference to anterior subhippocampal structures (Bartolomei et al., 2004, 2012). The entorhinal and perirhinal cortices border one another and it is sometimes difficult to know precisely which one was stimulated as stimulations are bipolar and likely partly spread to the neighbourhood. These structures belong to the visual ventral pathway and are involved in object, word and face recognition. The entorhinal cortex is also involved in the dorsal pathway and in space processing together with the parahippocampal cortex, which is located more posteriorly. Most reports don't provide these details and simply refer to stimulations of the medial temporal lobes or of the limbic system. However, as the different structures making the medial temporal lobes support different functions (e.g. Eichenbaum et al., 2012), it is important to be as precise as possible when these information are available to assess whether the reminiscence is related to the site of stimulation.

More specifically, literature data are often old and most reports were published before the current use of MRI. We therefore pooled these reports in a “medial temporal lobe” category. Some authors, however, specifically reported EBS in the parahippocampal gyrus (for instance Weingarten et al., 1977; Halgren et al., 1978; Gloor et al., 1982), which includes both the entorhinal, parahippocampal and part of the perirhinal cortex. As these authors explicitly mentioned this brain area, we maintained this localization.

We were much more precise with our own data. The post-implantation CT-scan was fused with the pre-implantation 3D T1 MRI. Approximate MNI coordinates of each bipolar contact leading to a reminiscence was then computed and a schematic overview of the contacts of interest was then generated using BrainNet Viewer (Xia et al., 2013).

### 2.5. Availability of the data

Reports of the patients, classifications of the reminiscences, main patients' clinical characteristics and EBS parameters are reported in a summary table available on the web for easier sorting and future research purpose: <http://gpe.ups-tlse.fr/memstim.php>. We also provide a permalink to the resource via figshare: <https://figshare.com/s/>

**Table 1**  
All publications, available in the literature, relating memory phenomena with content, induced by EBS.

Author	Year	Study design	Patients (nb) in article	Population	Aim of EBS	Patients (nb) included in our review	EBS (nb) included in our review	EBS procedure	Brain areas explored	Reminiscences prevalence
Penfield	1958	Case-report	4 (also reported in the 1963 publication)	Epileptic patients	D	4	Cf. Penfield 1963	Awake surgery	Lateral and ventral temporal lobe	3% patients
Bickford	1958	Retrospective report	33	Epileptic patients	D	1	1	Depth macroelectrodes	Lateral and medial temporal lobe	
Baldwin	1960	Retrospective report	4	Epileptic patients	D	3	14	Awake surgery	Lateral and ventral temporal lobe	103 temporal explorations
Sem-Jacobsen and Torkildsen	1960	Retrospective report	18	Schizophrenic and epileptic patients	T	1	1	Depth macroelectrodes	Lateral and medial temporal lobe	2.9% patients 120 patients (6000 electrodes: 50% in frontal, 1/6 in temporal, 1/6 in occipital, 1/6 in parietal lobes), 0.83% patients
Van Buren	1961	Retrospective report	11	Epileptic patients	D	1	3	Depth macroelectrodes	Medial temporal lobe	
Penfield and Perot	1963	Retrospective report	40	Epileptic patients	D	25	96	Awake surgery	Lateral temporal lobe	520 temporal epilepsy patients (1132 total patients) 4.8% temporal epilepsy patients
Chapman et al.	1967	Retrospective report	25	Schizophrenic and epileptic patients, Chronic pain patients	D	1	7	Depth macroelectrodes	Medial temporal lobe	
Ferguson et al.	1969	Case-reports	5	Epileptic patients	D	1	1	Depth macroelectrodes	Medial temporal lobe	
Horowitz et al.	1968	Retrospective report	16	Epileptic patients	D	9	10	Depth macroelectrodes	Medial temporal lobe	1509 EBS – temporal epilepsy patients 0.59% EBS
Horowitz and Adams	1970	Retrospective report	16	Epileptic patients	D	-	-	Depth macroelectrodes	Medial temporal lobe	
Nashold and Wilson	1970	Case-reports	5	3 extrapyramidal sd., 1 thalamic pain sd., 1 chorea	T	1	1	Depth macroelectrodes	Thalamus	
Weingarten et al.	1977	Retrospective report	32	Epileptic patients	D	3 (+1 common with Halgren et al.'s study)	11	SEEG	Medial temporal lobe	
Halgren et al.	1978	Retrospective report	36	Epileptic patients	D	1	11	SEEG	Medial temporal lobe	3495 medial temporal EBS 267 “mental responses”, 0.4% EBS
Gloor et al.	1982	Retrospective report	35	Epileptic patients	D	4	11	SEEG	Medial and lateral temporal lobe	
Morris et al.	1984	Case-report	1	Epileptic patients	D	1	4	Subdural grids	Lateral temporal lobe	
Brunet-Bourgin	1984	Retrospective report	16	Epileptic patients	D	4 (also reported in Bancaud et al.)	10 (also reported in Bancaud et al.)	SEEG	Medial and lateral temporal lobe	
Gloor	1990	Review	1	Epileptic patients	D	1	4	SEEG	Other cortical areas	
Bancaud et al.	1994	Retrospective report	16	Epileptic patients	D	4	10	SEEG	Medial and lateral temporal lobe	
Fried	1997	Review	1	Epileptic patients	D	1	4	Subdural grids	Other cortical areas	
Chauvel and Halgren	1997	Review	1	Epileptic patients	D	1	1	SEEG	Lateral temporal lobe	
Blanke et al.	2000	Case-report	2	Epileptic patients	D	1	1	Subdural grids	Other cortical areas	
Moriarty et al.	2001	Case-report	1	Epileptic patients	D	4	8	Subdural grids	Medial and lateral Temporal lobe	

(continued on next page)



Table 1 (continued)

Author	Year	Study design	Patients (nb) in article	Population	Aim of EBS	Patients (nb) included in our review	EBS (nb) included in our review	EBS procedure	Brain areas explored	Reminiscences prevalence
Bartolomei et al.	2004	Retrospective report	24	Epileptic patients	D	4	4	SEEG	Other cortical areas Lateral and medial temporal lobe	101 SEEG (about 50% are temporal epilepsy)
Barbeau et al.	2005	Case-report EEG analysis (linear correlation on AD)	1	Epileptic patients	D	1	2	SEEG	Other cortical areas Lateral and medial temporal lobe	3.96% patients
Vignal et al.	2007	Retrospective report	17	Epileptic patients	D	5	12	SEEG	Other cortical areas Lateral and medial temporal lobe	180 SEEG (mostly temporal epilepsy) 133 electrodes (83 temporal + 50 out of temporal lobe), 2.77% patients
Hamani et al.	2007	Case-report Cognitive tasks	1	Morbid obesity	T	1	6	Depth macroelectrodes Subdural grids	Other cortical areas Hypothalamus Fornix	
Jacobs et al.	2012	Case-report Cognitive tasks EEG analysis (gamma power, phase amplitude coupling)	1	Epileptic patient	T	1	4		Lateral and ventral temporal lobe Some contacts in medial temporal lobe	
Mégevand et al.	2014	Case-report Cognitive tasks EEG analysis (gamma power, ERP), fMRI	1	Epileptic patient	D	1	7	SEEG	Other cortical areas Lateral and medial temporal lobe Other cortical areas	

We specified the design of each study, the study population, the type of EBS (SEEG, depth macroelectrodes if used in a context which is not SEEG, awake surgery with surface electrodes, subdural grids for electrocorticography) and the number of memories reported matching the inclusion criteria of this review.

Nb: number; fMRI: functional MRI, sd.: syndrome; D: diagnostic purpose; T: therapeutic purpose; SEEG: stereo-electroencephalography (use of depth macroelectrodes for presurgical assessment of drug-refractory epilepsy).

923f93555a0ce51426e4. DOI: 10.6084/m9.figshare.4733026.

## 2.6. Statistics

Statistical analyses were performed with IBM SPSS Version 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences) using binomial and  $\chi^2$  tests. Statistical analyses were carried out for all data (literature and our database) but also separately for our database. A  $p$  value < 0.05 was considered significant.

## 3. Results

### 3.1. Characteristics of the population

We collected 27 articles, 1 chapter and 1 thesis manuscript reporting reminiscences induced by EBS matching our inclusion criteria published between 1958 and 2015. 6 articles were single cases or case-reports, 3 were reviews, and they generally cited only one example of reminiscence (Table 1). Other publications consisted of retrospective studies from databases of epilepsy surgery centres. This set corresponded to a total of 73 patients, to which we added 18 patients from our own database. 5 had already been reported in previous publications (Bartolomei et al., 2004, 4 patients; Barbeau et al., 2005, 1 patient).

Patients were mostly epileptic patients undergoing presurgical assessment (88 patients). 40 had supposed unilateral temporal lobe epilepsy, 5 had bilateral temporal lobe epilepsy and 17 had temporal lobe epilepsy with unspecified localization. 5 patients had an epileptogenic zone outside the temporal lobe and for 3 it was not specified. 2 other patients suffered from other pathologies treated with depth macro-electrodes: an obese patient with bilateral macro-electrodes in the ventral hypothalamus (Hamani et al., 2008) and another suffering from chorea with an electrode in the right anterior thalamic nucleus (Nashold and Wilson, 1970). For one patient, the pathology was not clearly specified (Sem-Jacobsen and Torkildsen, 1960) but the study population to which he belonged consisted of schizophrenics and epileptic patients. In our database, all patients suffered from drug-refractory epilepsy and all excepted one suffered from temporal lobe epilepsy or epilepsy involving the temporal lobe. Overall, patients were relatively young (mean age  $27.4 \pm 9.8$  years old, characteristics in Table 2).

### 3.2. Dreamy-state during spontaneous seizures

45.2% patients from the literature and 44% in our database felt dreamy-state during their usual seizures (Table 1).

### 3.3. Stimulations

273 EBS inducing reminiscences were collected from the set of patients (228 from the literature, 45 from our database). 110 were performed with cortical electrodes during awake surgery, 21 with subdural grids, 135 with deep intra-cerebral electrodes implanted in the context of a SEEG and 7 depth electrodes implanted for therapeutic reasons (permanently or thermocoagulation). Characteristics of EBS are reported in Table 1.

Publications do not always specify the total number of patients in the source database or the total number of EBS. But in studies in which these data are available, the number of patients reporting reminiscence ranges from 0.8% to 4.8%, with from 0.3% to 0.59% EBS inducing reminiscences (Table 1).

### 3.4. Content of the reminiscences

Examples of reminiscences are presented in Figs. 1, 4 and 5. All reports and classifications of the reminiscences are reported in a table available on the web (see availability of the data in Section 2). Fig. 2

**Table 2**

Patients' clinical characteristics and EBS localizations.

	Literature data	Our own database
<b>Number of patients/number of EBS</b>	73/228	18/45
<b>Age of patients (yr.)</b>	$26.6 \pm 9.1$	$28.3 \pm 11.8$
<b>Gender (nb. patients) male/female/unspecified</b>	28/26/19	6/12/–
<b>Handedness (nb. patients) right/left/ambidextrous/unspecified</b>	17/10/2/62	12/1/0/5
<b>Type of epilepsy (number of patients)</b>		
Unilateral temporal epilepsies	40	10
Bilateral temporal epilepsies	5	3
Temporal epilepsies (no precision)	17	4
Other area	5	1
Unspecified	3	–
Non epileptic patients	3	–
<b>Dreamy-state during seizures/lacking data (nb patients (proportion of patients))</b>	33 (45.2%)/8 (10.9%)	8 (44%)/1 (5.5%)
<b>Hemisphere stimulated (nb. EBS) right/left/unspecified or lacking data</b>	97/104/26	24/20/1
<b>Technique of stimulation (nb. EBS)</b>		
Surface electrodes/Subdural grids/SEEG/Depth therapeutic electrodes	109/21/90/7	–/–/45/–
<b>Localizations of EBS inducing reminiscences</b>		
<i>Temporal cortex</i>	214	42
–Superior temporal gyrus	85	3
–Medium temporal gyrus	30	0
–Inferior temporal gyrus	8	0
–Fusiform gyrus	10	3
–Temporal pole	7	1
–Amygdala	27	3
–Hippocampus	12	9
–Rhinal cortex	0	23
–Parahippocampal gyrus	16	0
–Deep/medial temporal lobe (unspecified)	19	0
<i>Occipital cortex</i>	3	0
<i>Insula</i>	0	3
<i>Frontal cortex</i>	2	0
<i>Thalamus</i>	1	0
<i>Hypothalamus (fornix)</i>	3	0
<i>Unspecified</i>	1	0

Nb.: number, yr.: year.

presents the proportion of induced reminiscences according to their contents.

In the literature data, only 14.0% ( $n = 32$ ) of all induced responses were judged autobiographical episodic and only 4.3% met all criteria of strong episodicity (reports no. 3b, 12f, 20f, 27c, 32a, 32b, 32c, 47b in the table available on the web), including 3 EBS of the left amygdala reproducing the same memory in the same patient (Chapman et al., 1966). Reports were usually not sufficiently detailed to clarify whether these episodic reminiscences referred to frequently recalled memories, to know the perspective the subject had about the reminiscence (spectator or actor) or whether mental imagery was vivid or not. In our database, a similar rate of reminiscences was judged as episodic (13.3%,  $n = 6$ ) and among them, only one met all criteria for high episodicity (report no. 62c in the table available on the web). There was no significant difference in the proportion of episodic memories ( $\chi^2_1 = 0.15$ ,  $p = 0.90$ ) in the literature data vs our database. Overall, only one patient reported what appeared to be a clearly detailed episodic memory for which he spontaneously specified that he had never thought about it (see example provided in Fig. 1, reports no. 32 in the table available on the web – the same reminiscence repeated 3 times, Chapman et al., 1966).

In contrast, the majority of reminiscences was classified as personal semantics in the literature (34.3%,  $n = 78$ ) or in our database (35.5%,  $n = 16$ ) with no difference between these proportions ( $\chi^2_1 = 0.03$ ,  $p = 0.86$ ). Most of the reminiscences classified in this category refer

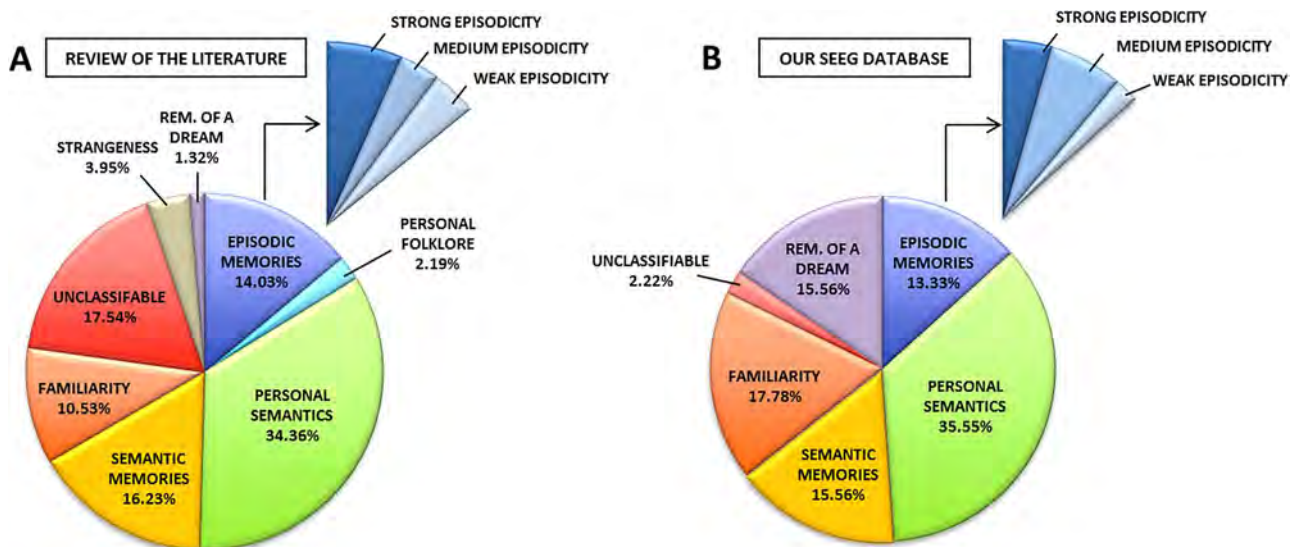


Fig. 2. Proportions of induced reminiscences according to their content in the literature and our own SEEG database.

to repeated, well-known or general personal situations such as being at home, with friends, etc. We also classified in this category occurrences of noteworthy projection in space (for example, “You see I am in this room. However as soon as you press the button, I have the feeling that I am transferred over to this place...” (Sem-Jacobsen and Torkildsen, 1960) or in time (for example, “I had a young feeling”, “I felt 6 years old again”, Baldwin, 1960). Although these reminiscences are clearly suggestive of mental space and time travel, they referred to events that were not unique. Some of these reminiscences were nice examples of the “mental diplopia” state occurring during some experiential phenomena that Huggings Jackson described in 1888. For example, one patient from our database wondered how it was possible that her body was there (Toulouse, France) and her mind elsewhere, the village of Pibrac in the South of France, where her grandmother was living (report no. 85a in the table available on the web).

A large proportion of memories was classified as pure semantic (16.3%,  $n = 37$  in the literature, 15.5%,  $n = 7$  in our database,  $\chi^2_1 = 0.01$ ,  $p = 0.91$ ). The content of semantic memories was predominantly auditory (26 in the literature, 3 in our database), mostly composed of famous songs (e.g., “Wish you were here” by the Pink Floyd, Moriarity et al., 2001), musical tracks (e.g., Star War theme, Fried, 1997) or advertising jingles (e.g., McDonald’s jingle, in our database, report no. 62e in the table available on the web). In a lower proportion semantic memories were composed of visual content (9 in the literature, 3 in our database), mainly television programmes, movies (e.g. Gnomeo and Juliette, in our database, report no. 62h in the table available on the web) and for one EBS comic book characters (e.g. Philomene and Jacquot, Gloor et al., 1982). One from the literature was clearly audiovisual. We classified television programmes as visual semantic memory, if the report did not indicate whether the patient heard any sound.

10.6% ( $n = 24$ ) reminiscences in the literature’s database and 18% ( $n = 8$ ) in our database were classified as familiarity ( $\chi^2_1 = 1.9$ ,  $p = 0.16$ ). In the literature, 17 were considered as auditory (mainly familiar voices or songs) and 4 as visual. We did not find memories classified as “familiarity” which were simultaneously visually and auditory familiar. 3 had olfactory content or were difficult to classify as visual or auditory. All familiarity reminiscences in our database were visual, mainly familiar rooms, places or objects.

Overall, the classification proportion was highly coherent between the literature and our own database excepted for the unclassifiable category (understandably much larger in the literature because reports were often oversimplified) and the dream category (patients reporting

reminiscences of dreams they had, larger in our database).

### 3.5. “Age” of episodic memories

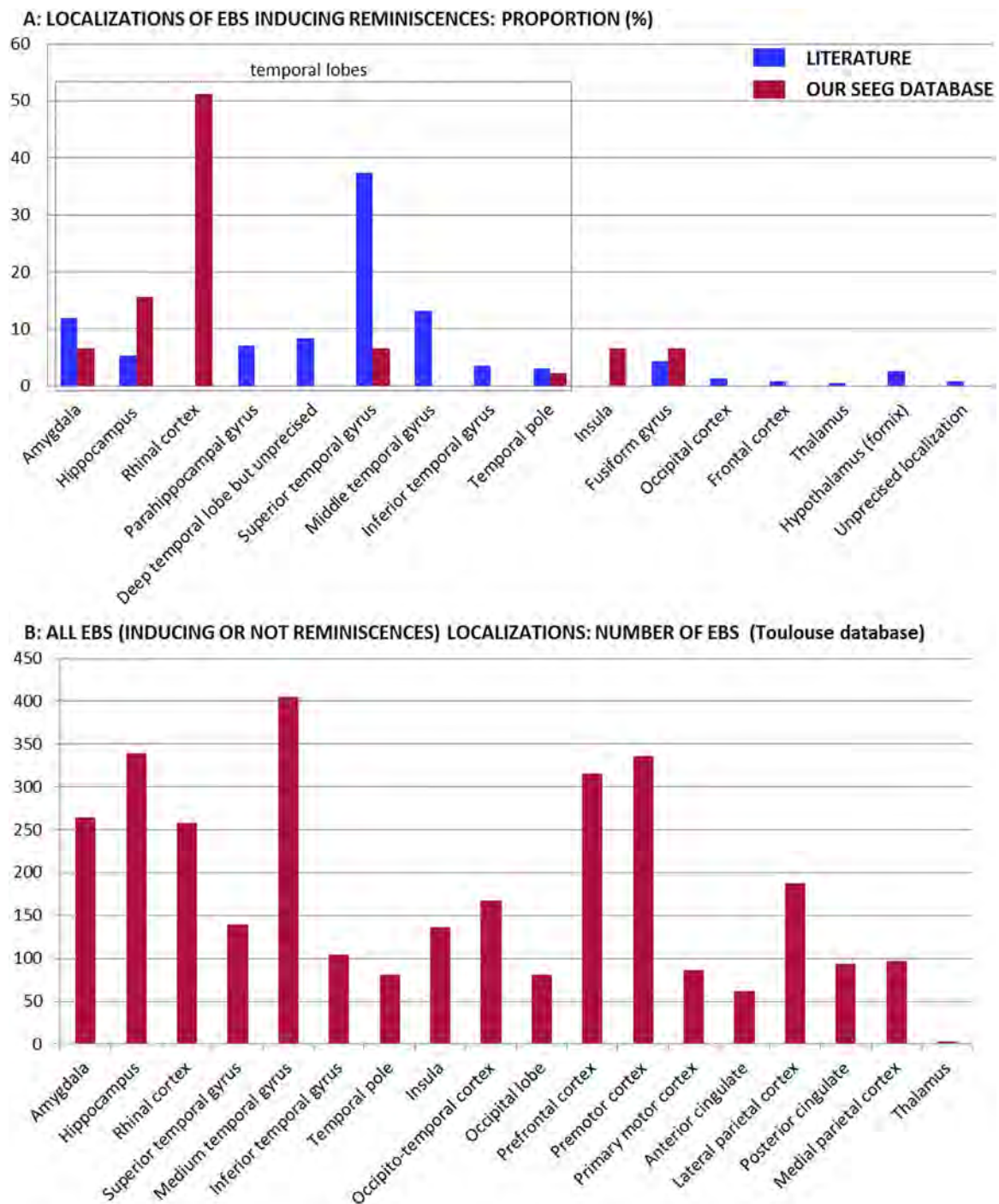
The delay between encoding and reminiscences for episodic memories was available for only 5 episodic memories in the literature. This delay varied from one day (example of patient 16 – Bancaud et al., 1994, report no. 55d in the table available on the web) to 14 years (a patient reported by Gloor in 1990 who was explored at 22 and recalled a picnic in Brewer Park in Ottawa when she was 8, report no. 57c in the table available on the web). We were able to estimate the delay between encoding and recall for 3 episodic memories in our database. It ranged from several months for one patient reliving a scene who took place the previous summer to several years for a patient hearing a reprimand from her father (reports no. 81a and 62b in the table available on the web).

### 3.6. Localizations of EBS inducing reminiscences

Localizations of EBS leading to reminiscences are detailed in Table 2 and Fig. 3. There was no statistical significant difference between the number of reminiscences obtained upon EBS of either the right (124 EBS) or left (121 EBS) hemisphere (binomial test,  $p = 0.90$ ) considering all reminiscences (literature and our database).

A clear majority of EBS inducing memories resulted from EBS of the temporal lobes, whether in the literature (93.8%) or in our database (93.3%). However, in the literature reminiscences were more often induced by EBS of the lateral temporal lobes, largely due to Penfield’s work. In contrast in our database, most reminiscences resulted from EBS of medial temporal structures (77.7% vs 8.9% on the lateral temporal cortex). More precisely, a clear majority of reminiscences in our database followed EBS to the rhinal cortex (51.1%, 11 following EBS to the entorhinal cortex, 12 following EBS to the perirhinal cortex) compared to 20% following stimulation to the hippocampus and only 6.6% to the lateral temporal cortex (Fig. 3A). Several regions (such as frontal cortex or medial parietal cortex) are frequently stimulated in each of our three centres. However, EBS in those regions never produced reminiscences.

We also analyzed more specifically, for one of our centres (Toulouse epilepsy unit), the number and localizations of all EBS applied (producing or not any experiential phenomenon) since the beginning of SEEG explorations (Fig. 3B). A similar rate of EBS was performed on the different structures of the medial temporal lobes: compared to the



**Fig. 3.** Localizations of EBS inducing reminiscences. (A) Comparison of the localizations of EBS inducing reminiscences in the literature and in our database. (B) Total number of EBS (producing or not experiential phenomena) in the Toulouse epilepsy unit. This represents an amount of 3626 EBS, 2564 were 1 Hz single pulse shocks and 1062 were 50 Hz trains of 1 ms pulses.

amygdala or the hippocampus, the rhinal cortex (entorhinal and perirhinal cortices) was not more stimulated. Lateral temporal structures were also as frequently stimulated as medial temporal lobes.

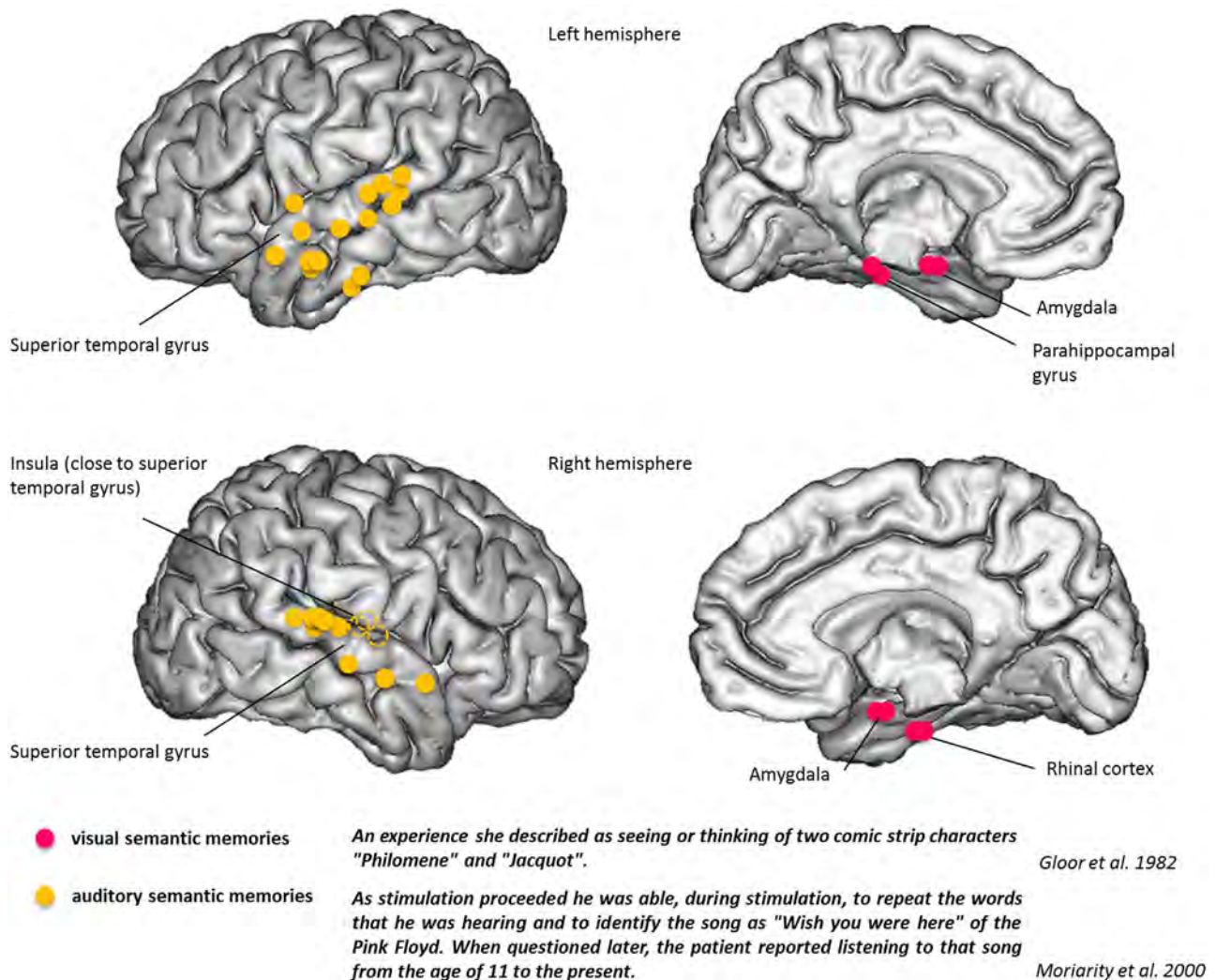
### 3.7. Localizations of EBS and type of reminiscence

We next assessed whether some types of reminiscence were more likely triggered by EBS to specific brain localizations. We did not find any significant effect of hemispheric lateralization ( $\chi^2_3 = 3.28$ ,  $p = 0.34$ ) on the types of reminiscences considering all reminiscences (literature and our database): episodic (14 on right hemisphere, 17 on

left hemisphere, 1 unspecified), personal semantics (48 on right hemisphere, 40 on left hemisphere, 6 unspecified) or semantic (21 on right, 18 on left hemisphere, 5 unspecified). One exception was noticed in our database for semantic memories, which were all obtained upon EBS of the right hemisphere ( $n = 7$ , due to one single subject).

Localization sites influenced the qualitative nature of memories (for details see Figs. 4 and 5). Taking together semantic memories and all data, auditory semantic memories were mostly obtained after EBS of the lateral temporal cortex while visual semantic memories were obtained after EBS of the medial temporal cortex (Fig. 4). Focusing on our own database for which we have more precision (Fig. 5), most





**Fig. 4.** Localizations of semantic memories according to their visual or auditory content, for all data. An example is provided for each category. Auditory semantic memories were mostly obtained after EBS of the lateral temporal cortex, most of them on the superior temporal gyrus. Visual semantic memories were obtained after EBS of the medial temporal lobes and the visual ventral stream.

episodic memories were obtained after EBS of medial temporal lobes. More specifically, episodic memories were induced only after EBS to the amygdala or hippocampus. Familiarity was induced after EBS to extra-hippocampal structures. Personal semantics were induced after amygdalo-hippocampal or rhinal EBS. EBS to the rhinal cortex, the clear majority in our database, produced mostly personal semantics and to a lesser extent familiarity, semantic or memories of dreams.

### 3.8. Reproducibility of the EBS

Different configurations were found (proportions provided in Fig. 6): EBS of the same localization could produce the same reminiscences (configuration A), EBS of the same localization could produce different reminiscences (configuration B) and EBS of different localizations could produce the same reminiscences with a similar content (configuration C). Finally, some reminiscences (configuration D) could not be classified since there was only one EBS inducing a reminiscence on one localization. Interestingly, a discrepancy between the literature and our database was found, since we did not find any configuration C in our database.

### 3.9. Stimulation parameters

Three main types of electrodes were used for EBS: intraoperative

electrode during awake surgery, subdural grids or depth macro-electrodes (of different sizes, diameters and shapes). Most EBS were bipolar as only 10 monopolar EBS were identified in our review.

Intensity or amplitude of the electric current delivered varied considerably from one study to the other. Surveys with subdural grids used high intensity EBS between 4–8 mA (Jacobs et al., 2012), 1–15 mA (Morris et al., 1984) and 10–15 mA (Moriarty et al., 2001). Surveys using depth electrodes used mostly EBS between 0.8 and 3 mA, except for Halgren et al. (1978) and Horowitz et al. (1968), who used intensities which could reach up to 9.4 mA and 11 mA respectively. Bickford et al. (1958) obtained reminiscences for amplitudes higher than 5 V. Penfield used mostly EBS amplitudes in the range 1–5 V (but he used a Rahm stimulator, which intensity could be varied continuously from 0 to 20 V, Penfield and Jasper, 1954). In our database, average intensity of EBS was 1.2 ( $\pm 0.4$ ) mA, 84.4% ( $n = 38$ ) of EBS had intensity between 0.6 and 1.5 mA.

In the literature, a majority of high frequency EBS was used (40–100 Hz, 67.8%) compared to lower frequency EBS (1–20 Hz, 4.8%). A few used intermediate frequencies. Frequency and duration of pulses were not specified for about a quarter of EBS. Pulses were most of the time 2.5 ms long (41.8% of all EBS, mainly in Penfield's studies) but some were carried out with pulses 1 ms long. Pulse width can be very different: 0.3 ms for subdural grids EBS (Morris et al., 1984; Blanke et al., 2000; Moriarty et al., 2001) or 1 ms in SEEG studies. The

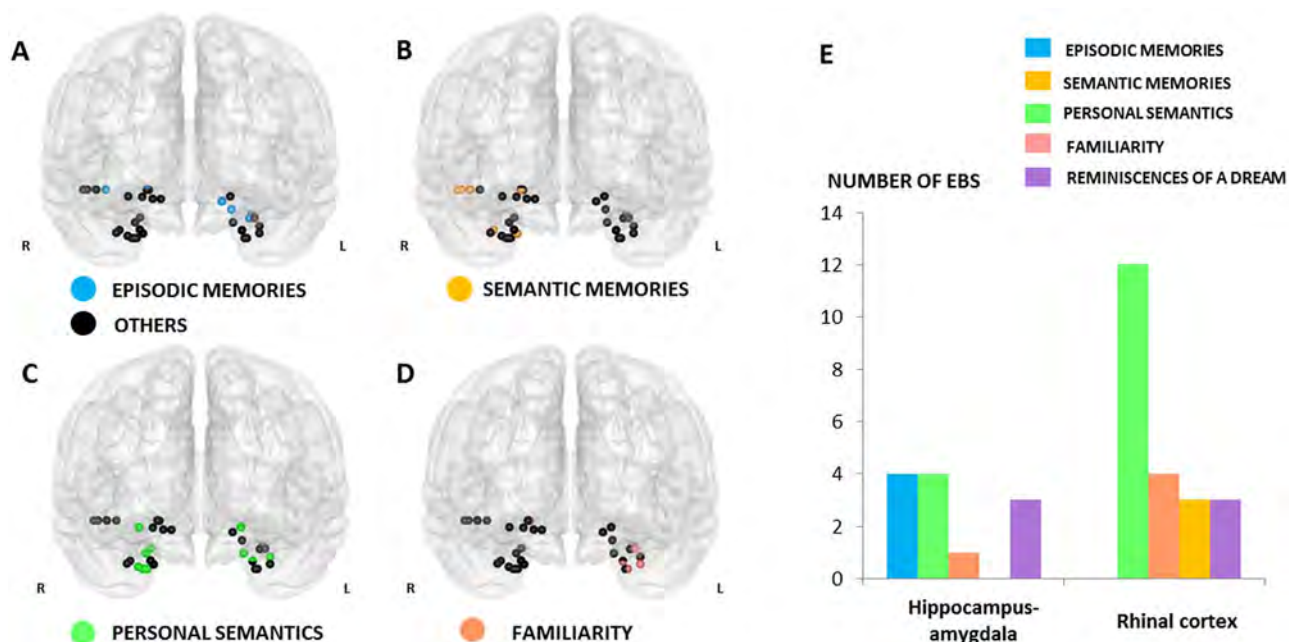


Fig. 5. Localizations of EBS inducing reminiscences in our SEEG database for the 4 main categories (episodic memories, semantic memories, personal semantics and familiarity). (A) Localization of the macrocontacts which stimulation induced reminiscences. (B) Proportion of the different kinds of memories collected in our database after EBS to medial temporal lobe structures. Episodic memories were only obtained after EBS of the amygdala or the hippocampus. EBS on rhinal cortex (which includes the entorhinal and perirhinal cortices) are more numerous and led to less contextualized memories. R: Right hemisphere. L: Left hemisphere.

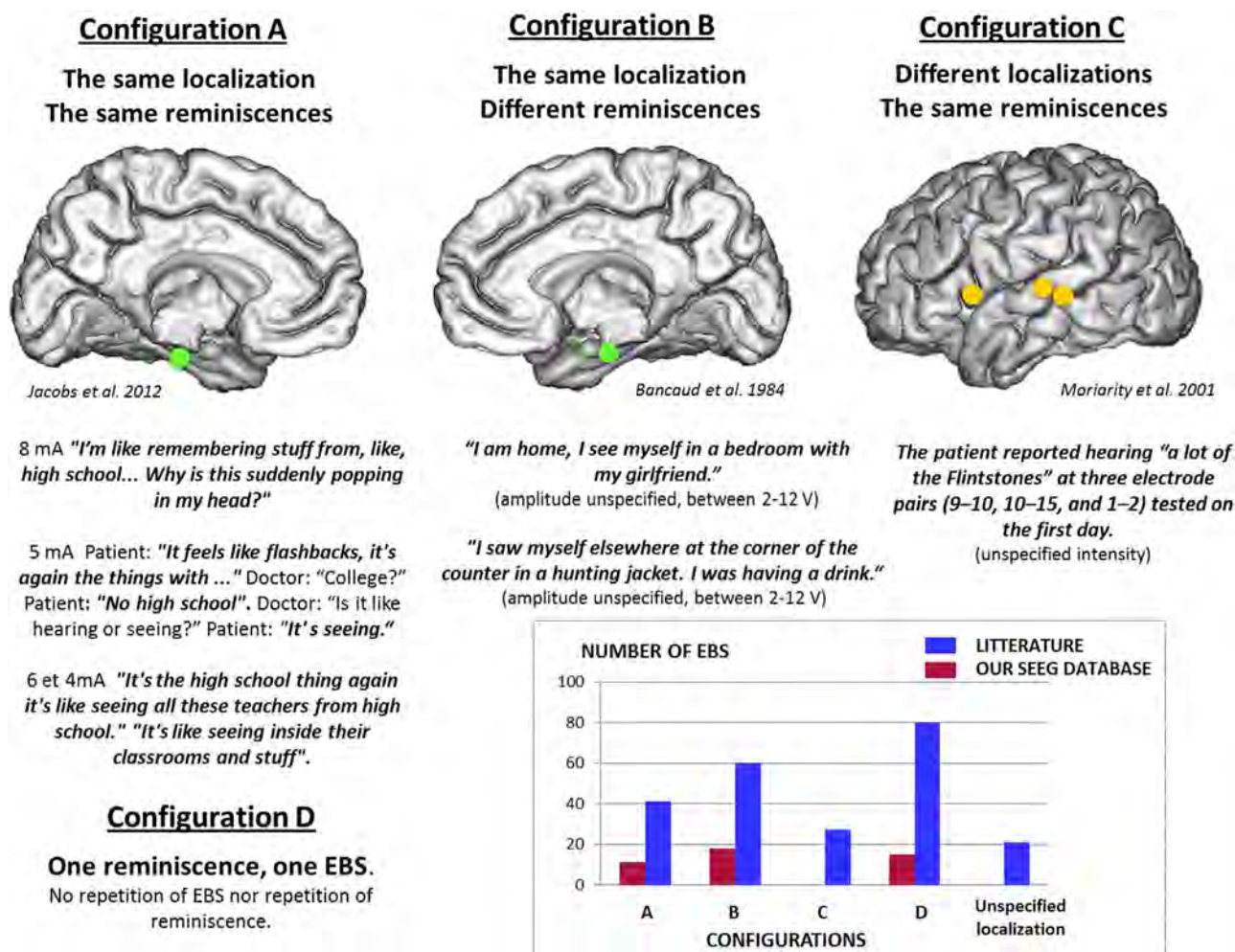


Fig. 6. Different configurations of localizations of EBS and variety of reminiscences. Graph represents the number of EBS for each configuration in the literature and in our database. Interestingly, configuration C has not been observed in our database.



majority of pulses were biphasic (95.6%). The duration of EBS is often not reported in the literature. Penfield in particular did not specify the duration of contact of the electrode with the cerebral cortex. But he probably used 1–4 s EBS (Szelényi et al., 2011). When this duration was specified (for 24.2% of all EBS), it was variable between 2 and 5 s. Some authors only specified a time range for the whole of their study, but do not report accurately the duration of EBS for each reminiscence (3–20 s for 3 EBS, Morris et al., 1984; 5–10 s for 2 EBS, Morris et al., 1984; 0.5–15 s for 8 EBS, Horowitz and Adams, 1970).

In our database, square wave pulses of alternating polarity were generated in 2–6 s trains: 55.5% of EBS lasted 5 s ( $n = 25$ ) and 31.1% lasted 3 s ( $n = 14$ ). All EBS were bipolar between two adjacent contacts. Interestingly, 43 EBS (95.5%) were trains of pulses (1 ms duration, 50 pulses/s), although 1 Hz single pulse are also commonly used during SEEG (Fig. 3).

### 3.10. Afterdischarge (AD)

Existence of an AD or not during reminiscences is poorly described in the literature, and when reported (38 EBS) descriptions are too heterogeneous for relevant analyses. Penfield specified in a footnote of his 1963 article (although he could use up to 8 electrodes on the surface of the brain for electrocorticography) that he did not observe any AD during experiential phenomena.

Focusing on our database, 23 EBS were followed by an AD and 21 were not (for one EEG data is lacking). For 9, the AD was limited to medial temporal lobes, for 13 the AD extended to all temporal lobe  $\pm$  extra-temporal structures (cingulate, insula, fusiform gyrus or occipital cortex). Average duration of the AD was 24.1 s, but could vary from 2 s to 290 s. There was no influence of AD on the kinds of memories ( $\chi^2_3 = 4.9$ ,  $p = 0.17$ ), considering personal semantics (10 with AD, 6 without AD), episodic (3 with AD, 2 without AD, EEG data lacking for 1) and semantic memories (1 with AD, 2 without AD).

## 4. Discussion

Reviewing about 80 years of literature, we collected the largest series of reminiscences induced by EBS since Penfield seminal studies. Overall, this remains a rare phenomenon with from 0.3% to 0.59% EBS inducing reminiscences. We classified them according to modern conceptions of memory to shed light on the type of memories that can be induced by EBS.

### 4.1. Penfield's hypothesis and the meme of a permanent memory

Penfield thought that EBS were reactivating complete stored memory traces, like a “tape-recording” of our past experience. Any culture consists of *memes*, which are exchangeable cognitive units (ideas, behaviour or styles), which spread from an individual to another, enabling these memes to maintain throughout time (Dawkins, 1976). Penfield appeared to be relaying a secular meme: a conception of memory in which all experiences of an individual are stored in details but which, for various reasons, can no longer be accessed. This meme appears to have in its most extreme form three characteristics: infinite precision, infinite capacity and infinite permanence. Philosophers have long conveyed this meme: “*I believe indeed that all our past life is there, preserved even to the most infinitesimal details, and that we forget nothing*” (Bergson, 1920). A variant of this meme was also relayed by psychoanalysis. Freud concluded that the symptoms of hysteric patients make sense when they are connected to “forgotten” memories, sometimes coming back in dreams and symptoms (Freud, 1920; Wachtel, 1977).

Today, this meme is still deeply anchored. In the early 80s, 84% of psychologists believed that everything we learn is permanently stored in the mind, even though much of it cannot be retrieved (Loftus and Loftus, 1980). Multiple arguments are provided to support such a belief:

personal experience with the occasional memory recovery (that had not been recalled for some time), hypnosis, psychoanalysis, repression, as well as the effect of pentothal and, of course, Penfield's work. 36% of the general public believe that our brain preserves permanent recordings of our past experiences (Alvarez and Brown, 2002). More recently, 63% of a large representative sample of the US population agreed that “*human memory works like a video camera, accurately recording the events we see and hear so that we can review and inspect them later.*” (Simons and Chabris, 2011).

What may be more surprising, recent neuroscientific literature provides clinical observations, which appear to lend some support to these ideas. About 30 subjects with Highly Superior Autobiographical Memory have been recently identified. These are apparently gifted with the ability to recall many details, even insignificant ones, of their lives (Parker et al., 2006; LePort et al., 2012; Ally et al., 2013; Patihis et al., 2013). Of course, only a limited part of the population is endowed with this ability. However, this suggests that the human brain has in some cases the ability for superior memory. Furthermore, cases of patients apparently experiencing involuntary resurgence of specific life periods have regularly been reported in retrograde, dissociative or transient global amnesia (Lucchelli et al., 1995; Kapur, 1996; Markowitsch et al., 1998; Laurent et al., 2012) or after removal of a tumour (Faber and Johnson, 2003). Though lacking a suitable review of the validity of these cases, they help maintain the idea that human memory may store much more of personal experiences than is usually believed.

### 4.2. Revising Penfield's hypothesis

EBS may induce in patients specific “brain states” (Posner, 2012) related to memory, difficult or impossible to reproduce with laboratory paradigms, such as sudden projection in space and time, mental diplopia or sudden synergetic ecphory (Tulving, 1982). As such, EBS is a fascinating method to study memory.

All types of reminiscences could be induced by EBS since were evoked each of the major categories of declarative memory: semantic memory, episodic memory, personal semantics and familiarity. Induction of these types of reminiscences were found among different authors, but also to a similar rate between our review of the literature and our own database, suggesting that EBS can be at the origin of reproducible and non-random phenomena. EBS effects are not specific of one sensory modality as they can induce either visual (e.g., “Bugs Bunny cartoon”, Morris et al., 1984) or auditory memories (e.g., “War March of the Priests”, Penfield and Perot, 1963). When auditory memories are induced, it can be music but also verbal items and sentences (such as the voice of Richie Ashburn calling an unidentified game involving the Philadelphia Phillies, Moriarity et al., 2000). That EBS can induce so many distinct types of memories comes as a surprise. It means that reminiscences should be categorized and be studied as such rather than studying all reminiscences altogether.

However, all types of reminiscences are not evoked in the same proportion. Only a low number of EBS leads to purely episodic memories. A clear majority of EBS resulted in contrast in autobiographical semantic memories. Only 10 memories matched strong episodicity criteria, the only ones that could be considered as “movie tape-recordings” according to Penfield's proposal. These met the characteristics of autobiographical episodic memories: uniqueness, contextualized in space and time, sensory details (like odours), conceptual details such as names of present persons and an emotional content. A difficulty, however, is that it is unknown whether the patients had ever recalled these episodes and was re-experiencing them upon stimulation or whether they had been already recalled meaning that they could be partly semanticised. All in all only one patient (Chapman et al., 1966, see Fig. 1 and reports 32 in the table available on the web) reported a pure episodic memory in the sense that he gave the precision that he had not thought about it since it had occurred.

It is important to note that patients' reports are usually summed up

in a few sentences, and most of the time in a few words in most studies. Furthermore, there is, most of the time, no suitable follow-up interview of the patient to assess precisely the type of memory that was induced. It is therefore possible that more episodic-like reminiscences were induced but that due to the simplification of the reports we judged them as semantic. This appears at present improbable since we do not find additional episodic reminiscences in our database, which contains more detailed reminiscences since they were videotaped. However, the possibility remains that the interview is not detailed enough to identify episodic memories because the medical staff is usually not aware that EBS can induce different types of memory.

Overall, these results do not support Penfield's idea of a highly stable memory that can be replayed randomly by EBS. Hence, results of EBS should not, at this stage, be taken as evidence for long-term episodic memories that can sometimes be retrieved. Coming back to the notion of the meme of a permanent memory, our results lend support to the idea that this meme is a neuromyth.

Overrepresentation of vaguely contextualized memories fits in contrast with the hypothesis of a progressive semantisation of episodic memories, with the gradual formation of generic episodes with loss of information and specificity in time (Cermak, 1984; Piolino et al., 2006). It fits perfectly with the assumption of a continuum or dynamic interactions between semantic and episodic systems, which proposes that personal semantic memory is derived from a process of abstraction of autobiographical episodic memories (Conway and Pleydell-Pearce, 2000; Conway, 2009; Renoult et al., 2012). Our results highlight the fragmentary, incomplete and vague composition of these reminiscences. This meets Gloor's position, who postulated that memories induced by EBS are fragmentary. According to him, the substrate of these memory phenomena is represented by matrices of connections between distributed neuronal populations. One of the properties of these matrices, or networks, is to tolerate a high degree of degradation with time: a matrix, having lost some of its connections or neuronal populations, would still be capable to support similar information with the same meaning and essence, but with a loss of details and specific properties (Gloor, 1990).

Interestingly however, EBS induced visual or auditory semantic memories but did not evoke factual, abstract and non-sensory, semantic memories such as “Venice is in the North of Italy” or “there are roughly 7 billion people on earth”. This reveals that, whilst episodic and semantic memory evocations and other states can be induced through stimulation, these memories all appear to have a sensory quality (in fact, this sensory quality has not been properly assessed most of the time and can only be inferred). This finding is important since it implies that these memories are activated through a specific mechanism that is sensitive to EBS. In contrast, it also implies that abstract non-sensory semantic memories do not have the same activation possibility. It further suggests that the taxonomy of semantic memory could take the difference between sensory and non-sensory knowledge into account.

#### 4.3. Stimulation site and the content of the reminiscences

Halgren et al. (1978) and Chauvel (2014) postulated that the type of experience reported after EBS was related to patients' idiosyncratic factors, such as their personality and the “interpersonal situation” at the time of EBS. In contrast, Bartolomei et al. (2004) hypothesized that the anatomical situation of EBS was important for the content of reminiscences as in this study the qualitative nature of the reminiscences were different following EBS to the perirhinal cortex, the amygdala or the hippocampus.

A majority of EBS from the literature leading to reminiscences were located in the temporal lobes. Auditory memories were exclusively produced by lateral temporal EBS in or close to auditory cortex, and visual memories were exclusively produced by medial temporal EBS in the visual ventral stream.

In our database, for which we have precise coordinates of all EBS,

contrary to the data from the literature, no pure semantic memory was obtained by EBS of the amygdala or the hippocampus. They were obtained only with EBS to the lateral temporal cortex, rhinal cortex and insula (close to superior temporal gyrus). In contrast, within the medial temporal lobes where we collected the large majority of our reminiscences, episodic memories were induced only by EBS to the amygdala and hippocampus. EBS of the rhinal cortex, in contrast, led mostly to personal semantics, familiarity and semantic memories, in other words to memories devoid of contextual information. These results fit well with the knowledge we have about the role of medial temporal lobe structures in memory. The hippocampus is thought to be critical for long-term detailed episodic memories (Vargha-Khadem et al., 1997), including after consolidation following the multiple trace theory (Moscovitch et al., 2005). The perirhinal region in contrast has been implicated in recognition memory and in context-free memory in general (Mishkin et al., 1997; Barbeau et al., 2011).

Our results support the neural substrate of declarative long-term memory currently known through lesion studies and functional imaging. This is critical since it clearly demonstrates that EBS does not activate memories randomly but following a relatively precise functional pattern. Hence, these reminiscences can be taken as mimics of true memories for further studies rather than simple objects of curiosity and open new perspectives to understand the architecture of memory.

#### 4.4. Gateways to long-term memory network

Varela et al. (2001) proposed that the emergence of a unified cognitive moment (induced reminiscences could be considered as such) relies on the coordination of scattered mosaics of functionally specialized brain regions. Large-scale brain networks include different nodes and cores sharing large number of mutual connections (Varela et al., 2001; Mesulam, 2009; Bressler and Menon, 2010). Among these nodes, some are highly connected hubs, which make strong contributions to the global network (van den Heuvel and Sporns, 2013). We hypothesize that only long-range synchronization of functionally specialized brain regions can produce reminiscences after EBS, but that this synchronization is only made possible by the initial contribution of some of its functionally specialized hubs, which could be considered like gateways to that global network. These gateways could be different according to the qualitative nature of memories. This theory had already been proposed after rhinal cortex stimulation (Barbeau et al., 2005) and the induction of déjà-vu (Bartolomei et al., 2012).

Supporting this idea, no structure stimulated outside the supposed network of episodic autobiographical memory (Maguire, 2001; Svoboda et al., 2006; Cabeza and St Jacques, 2007) or the semantic network (Moscovitch et al., 2005; Binder and Desai, 2011) resulted in reminiscences. And within these networks, no stimulation of the autobiographical episodic memory network outside the MTL induced reminiscences. For example, the posterior cingulate region or the medial frontal lobes are part of the episodic memory network. Despite the fact that these regions are regularly stimulated in our epilepsy centres or in others (Ossandón et al., 2011; Dastjerdi et al., 2011; Foster and Parvizi, 2012; Foster et al., 2013), these stimulations do not seem to ever induce episodic reminiscence.

A critical result from our study is that we observed more reminiscences after rhinal cortex EBS than any other brain areas. This region thus seems to be one of these gateways, which stimulation is more prone to induce reminiscences. Bartolomei et al. (2004) have previously shown that not all structures of the temporal lobe contributed equally to the genesis of reminiscences; and that functional alteration of rhinal cortex physiology was an important contributor to these symptoms. Hence, déjà-vu was mostly associated with stimulation of the entorhinal cortex and reminiscences with the perirhinal cortex. Stimulation of the hippocampus or amygdala, however, accounted for much less déjà-vu. Supporting the idea of the rhinal cortex as a critical region to induce reminiscences, Fernández and Tendolkar (2006) hypothesized that the

rhinal cortex could be a gatekeeper to the declarative memory system and act as an adaptable interface between the neocortex and the hippocampus. For example, an early perirhinal familiarity signal could trigger a source retrieval process for recollection in the hippocampus, which could in turn recruit perirhinal representations during episodic memory processes (Staresina et al., 2012). Furthermore, the rhinal cortex has prominent and convergent projections from sensory polymodal cortical areas and prominent interconnections with other MTL structures. The perirhinal cortex also tends to project back to a wider extent of the cortex than it receives input from, including some area that do not project to it at all (Lavenex et al., 2002; Suzuki and Naya, 2014). This striking asymmetrical reciprocity could contribute to its role as a gateway of information between neocortex and hippocampus.

#### 4.5. Hemispheric lateralization

Taking together the literature and our database, a similar number of right and left EBS induced episodic memories, personal semantics and semantic memories. Based on these results, the gateways in memory network by EBS do not seem to be dependent of a hemispheric lateralization. Considering our database only, a predominant right laterality was found for semantic memories, however, all in the same patient. Reminiscences of dreams were mostly (6 out of 7 patients) obtained following right EBS. Several studies suggest a right hemispheric lateralization for successful dream recall (Marzano et al., 2011; Benedetti et al., 2015) or for dream material (Doricchi and Violani, 1992).

A few studies have shown a clear predominance of déjà-vu phenomena in right temporal lobe EBS (Weinand et al., 1994; Vignal et al., 2007). Another study demonstrated a predominance of déjà-vu in left-sided temporal lobe epilepsies (Guedj et al., 2010). Moreover, in Bartolomei et al.'s study (2004) a similar proportion of right and left temporal epilepsy was noticed, but reminiscences fall out of this framework as they have content. Recently, Heydrich et al. (2015) suggested a lateralizing value of spontaneous experiential hallucinations (during seizures). These authors related them to the left temporal lobe, while they did not identify any lateralizing value of déjà-vu. However, only 12 patients with experiential hallucinations were considered, without details about the content of their reminiscences. Data from the literature about a hemispheric lateralization during mnemonic recall remain patchy and inconsistent. Mental imagery could preferentially involve the right hemisphere (Conway, 2001). On the contrary, several recent studies have shown bilateral hemispheric activation during autobiographical recall (Cabeza and St Jacques, 2007; Steinworth et al., 2006). In 2006, Lah et al. reported a deficit of autobiographical fluency in patients with temporal lobe epilepsy, regardless of the lateralization of epileptic focus, suggesting an involvement of both hemispheres in autobiographical memory. Involvement of both hemispheres appears therefore consistent, because memories are made of a variety of contents.

#### 4.6. Role of the afterdischarges

The role of AD in reminiscences remains a subject of debate: necessary for reminiscences (Halgren et al., 1978) or having an inhibitory effect (Vignal et al., 2007). The results from our database demonstrate that AD is not necessary to induce reminiscences (nearly one half of reminiscences were devoid of any AD visible on EEG). The occurrence of an epileptiform discharge after EBS synchronizing different brain areas is thus not a required parameter for reminiscences. We do not believe this is a problem of sampling and partial covering of the brain by electrodes implantation. In Bartolomei et al.'s study (2012) an AD was not systematically associated with déjà-vu. This result supports prior results suggesting that EBS could evoke memories by recreating normal neural activation patterns (Jacobs et al., 2012), explaining apparent normal EEG activity. It reinforces the hypothesis

that each location responsive to EBS may be an input gate in functional and physiological large-scale networks (David et al., 2010; Mandonnet et al., 2010) whether an AD occurred or not.

#### 4.7. Optimal EBS parameters

EBS parameters do not appear to be directly predictive of the qualitative nature of memory. However, the technique used and stimulation parameters are probably crucial factors to induce reminiscences. Because of the heterogeneity of the literature or lacking data, it is difficult to determine the EBS parameters that would be optimal to increase the chance to induce reminiscences. For example, and intriguingly, awake surgery is a widespread technique (Duffau, 2010), but it remains unclear why no article in the field of awake surgery has reported reminiscences induced by EBS since Penfield. Interestingly, a larger number of reminiscences induced by depth macroelectrodes during SEEG was obtained compared to electrocorticography in the literature.

Nevertheless, some characteristics of the EBS leading to reminiscences emerge in our database such as a low intensity (around 1 mA seems sufficient), bipolar (which force the current to propagate in a single direction, Vincent et al., 2015), trains of pulses at 50 Hz and brief stimulations (between 3 and 5 s). This appears to match previous results which had suggested that trains were more prone to lead to clinical symptoms than 1 Hz shocks (Kahane et al., 1993; Kovac et al., 2016). Furthermore, we use biphasic pulses, which are generally recommended to limit local tissue damage (Piallat et al., 2009). Of course, prevalence of EBS leading to reminiscences, in our database, remains extremely low and not higher than in the literature, suggesting they may be other optimal parameters. Stimulus current waveform, pulses width, electrode properties (as shape), stimulator's output impedance, local temperature, electrode position with respect to the orientation of neurons and exact histologic nature of cerebral tissue under electrodes contacts may be other important factors (Vincent et al., 2016).

Finally, synchrony over multiple frequency bands, especially phase synchronization, appears to be fundamental for neural communication and memory formation (Fell and Axmacher, 2011). Weak EBS of the rhinal cortex and hippocampus synchronized to particular phases of EEG activity could modulate memory retrieval (Fell et al., 2013), but this has yet to be further analyzed.

## 5. Conclusion

EBS can induce different types of memories, including familiarity, semantic, autobiographical semantic and episodic memories. This variety may have been underappreciated and suggests that studies of the reminiscences induced by EBS should take this into account. Results from this study show that the type of reminiscence induced appear broadly consistent with current anatomo-functional models of declarative memory. However, the different types of reminiscence are not equally induced, the majority of them being autobiographical semantic, while autobiographical episodic memories appear to be relatively rare, in contrast to Penfield's tape-recorder hypothesis. The low prevalence of EBS inducing reminiscences suggests that a very particular combination of yet poorly understood factors is required. Future work should aim at improving our understanding of these factors.

## Acknowledgments

We would like to thank the neurosurgeons who implanted the SEEG electrodes: Pr. Sophie Colnat-Coulbois, Dr. Romain Carron, Pr. Jean Regis and Pr. Jean-Christophe Sol. We also would like to thank Dr. Jean-Albert Lotterie for his contribution to figures creation and EBS localizations, Catherine Marlot for her contribution to collect dated literature data, Dr. Chifaou Abdallah for her help to collect some SEEG data, Jean-Pierre Jaffrézou for his help for finalization of the manu-



script, Maxime Rosito for his contribution to create the online database and Elodie Despouy for her contribution to figures creation and critical comments on the manuscript.

This work has received funding from the European Research Council under the European Union's Seventh Framework Programme (FP/2007-2013) / ERC Grant Agreement n.323711 (M4 project). This study was also supported by a grant from CHU de Toulouse to J. Curot.

## References

- Ally, B.A., Hussey, E.P., Donahue, M.J., 2013. A case of hyperthymia: rethinking the role of the amygdala in autobiographical memory. *Neurocase* 19 (2), 166–181.
- Alvarez, C.X., Brown, S.W., 2002. What people believe about memory despite the research evidence. *Gen. Psychol.* 37, 1–6.
- Baldwin, M., 1960. *Electrical Stimulation of the Mesial Temporal Region. Electrical Studies on the Unanesthetized Brain*. Wiley-Liss, New York, pp. 159–176.
- Bancaud, J., Brunet-Bourgin, F., Chauvel, P., Halgren, E., 1994. Anatomical origin of déjà vu and vivid 'memories' in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 117 (1), 71–90.
- Barbeau, E., Wendling, F., Régis, J., Duncan, R., Poncet, M., Chauvel, P., Bartolomei, F., 2005. Recollection of vivid memories after perirhinal region stimulations: synchronization in the theta range of spatially distributed brain areas. *Neuropsychologia* 43 (9), 1329–1337.
- Barbeau, E.J., Pariente, J., Felician, O., Puel, M., 2011. Visual recognition memory: a double anatomo-functional dissociation. *Hippocampus* 21 (9), 929–934.
- Bartolomei, F., Barbeau, E., Gavaret, M., Guye, M., McGonigal, A., Régis, J., Chauvel, P., 2004. Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and reminiscence of memories. *Neurology* 63 (5), 858–864.
- Bartolomei, F., Barbeau, E.J., Nguyen, T., McGonigal, A., Régis, J., Chauvel, P., Wendling, F., 2012. Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu. *Clin. Neurophysiol.* 123 (3), 489–495.
- Benedetti, F., Poletti, S., Radaelli, D., Ranieri, R., Genduso, V., Cavallotti, S., Castelnovo, A., Smeraldi, E., Scarone, S., D'Agostino, A., 2015. Right hemisphere neural activations in the recall of waking fantasies and of dreams. *J. Sleep Res.* 24 (5), 576–582.
- Bergson, H., 1920. *Mind-Energy: Lectures and Essays*. Holt Co, New York.
- Bickford, R.G., Mulder, D.W., Dodge Jr., H.W., Svien, H.J., Rome, H.P., 1958. Changes in Memory Function Produced by Electrical Stimulation of the Temporal Lobe in Man. Research Publications of the Association for Research in Nervous & Mental Disease. 227–243.
- Binder, J.R., Desai, R.H., 2011. The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn. Sci.* 15 (11), 527–536.
- Blanke, O., Landis, T., Seeck, M., 2000. Electrical cortical stimulation of the human prefrontal cortex evokes complex visual hallucinations. *Epilepsy Behav.* 1 (5), 356–361.
- Borchers, S., Himmelbach, M., Logothetis, N., Karnath, H.O., 2012. Direct electrical stimulation of human cortex—the gold standard for mapping brain functions? *Nat. Rev. Neurosci.* 13 (1), 63–70.
- Bressler, S.L., Menon, V., 2010. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn. Sci.* 14 (6), 277–290.
- Brunet-Bourgin, F., 1984. *Sémiologie et physiopathologie du dreamy-state (apport de la SEEG à l'étude des crises psychiques)*. Thèse de médecine Université de Rennes I.
- Cabeza, R., St Jacques, P., 2007. Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn. Sci.* 11 (5), 219–227.
- Cermak, L.S., 1984. The episodic-semantic distinction in amnesia. *Neuropsychol. Mem.* 55–62.
- Cermak, L.S., O'Connor, M., 1983. The anterograde and retrograde retrieval ability of a patient with amnesia due to encephalitis. *Neuropsychologia* 21, 213–234.
- Chapman, L.F., Walter, R.D., Markham, C.H., Rand, R.W., Crandall, P.H., 1966. Memory changes induced by stimulation of hippocampus or amygdala in epilepsy patients with implanted electrodes. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 92, 50–56.
- Chauvel, P., 2014. Pathophysiology of Déjà Vu and reminiscences in epilepsy. *Proc. Belg. R. Acad. Med.* 3, 104–113.
- Conway, M.A., Pleydell-Pearce, C.W., 2000. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol. Rev.* 107 (2), 261.
- Conway, M.A., 2001. Sensory-perceptual episodic memory and its context: autobiographical memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 356 (1413), 1375–1384.
- Conway, M.A., 2009. Episodic memories. *Neuropsychologia* 47 (11), 2305–2313.
- Dastjerdi, M., Foster, B.L., Nasrullah, S., Rauschecker, A.M., Dougherty, R.F., Townsend, J.D., Chang, C., Greicius, M.D., Menon, V., Kennedy, D.P., Parvizi, J., 2011. Differential electrophysiological response during rest, self-referential, and non-self-referential tasks in human posteromedial cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108 (7), 3023–3028.
- David, O., Bastin, J., Chabardès, S., Minotti, L., Kahane, P., 2010. Studying network mechanisms using intracranial stimulation in epileptic patients. *Front. Syst. Neurosci.* 4, 148.
- Dawkins, R., 1976. *Memes: The New Replicators. The Selfish Gene*. Oxford University Press. 203–215.
- Dekker, S., Lee, N.C., Howard-Jones, P., Jolles, J., 2012. Neuromyths in education: prevalence and predictors of misconceptions among teachers. *Front. Psychol.* 3 (429), 1–8.
- Doricchi, F., Violani, C., 1992. Dream recall in brain-damaged patients: a contribution to the neuropsychology of. *Neuropsychol. Sleep Dream.* 99.
- Duffau, H., 2010. Awake surgery for nonlanguage mapping. *Neurosurgery* 66 (3), 523–529.
- Eichenbaum, H., Sauvage, M., Fortin, N., Komorowski, R., Lipton, P., 2012. Towards a functional organization of episodic memory in the medial temporal lobe. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36 (7), 1597–1608.
- Faber, K.M., Johnson, L.N., 2003. Hallucinating the past: a case of spontaneous and involuntary recall of long-term memories. *J. Neurol.* 250 (1), 55–62.
- Fell, J., Axmacher, N., 2011. The role of phase synchronization in memory processes. *Nat. Rev. Neurosci.* 12 (2), 105–118.
- Fell, J., Staresina, B.P., Do Lam, A.T., Widman, G., Helmstaedter, C., Elger, C.E., Axmacher, N., 2013. Memory modulation by weak synchronous deep brain stimulation: a pilot study. *Brain Stimul.* 6 (3), 270–273.
- Fernández, G., Tendolcar, I., 2006. The rhinal cortex: 'gatekeeper' of the declarative memory system. *Trends Cogn. Sci.* 10 (8), 358–362.
- Fontaine, D., Deudon, A., Lemaire, J.J., Razzouk, M., Viau, P., Darcourt, J., Robert, P., 2013. Symptomatic treatment of memory decline in Alzheimer's disease by deep brain stimulation: a feasibility study. *J. Alzheimers Dis.* 34 (1), 315–323.
- Freud, S., 1920. Beyond the pleasure principle. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XVIII (1920–1922).
- Fried, I., 1997. Auras and experiential responses arising in the temporal lobe. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 9 (3), 420–428.
- Foster, B.L., Parvizi, J., 2012. Resting oscillations and cross-frequency coupling in the human posteromedial cortex. *Neuroimage* 60 (1), 384–391.
- Foster, B.L., Kaveh, A., Dastjerdi, M., Miller, K.J., Parvizi, J., 2013. Human retrosplenial cortex displays transient theta phase locking with medial temporal cortex prior to activation during autobiographical memory retrieval. *J. Neurosci.* 33 (25), 10439–10446.
- Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L.F., Andermann, F., Horowitz, S., 1982. The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 12 (2), 129–144.
- Gloor, P., 1990. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Brain* 113 (6), 1673–1694.
- Guedj, E., Aubert, S., McGonigal, A., Mandler, O., Bartolomei, F., 2010. Déjà-vu in temporal lobe epilepsy: metabolic pattern of cortical involvement in patients with normal brain MRI. *Neuropsychologia* 48 (7), 2174–2181.
- Halgren, E., Walter, R.D., Cherlow, D.G., Crandall, P.H., 1978. Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 101 (1), 83–115.
- Halgren, E., Chauvel, P., 1993. Experimental phenomena evoked by human brain electrical stimulation. *Adv. Neurol.* 63, 123.
- Hamani, C., McAndrews, M.P., Cohn, M., Oh, M., Zumsteg, D., Shapiro, C.M., Lozano, A.M., 2008. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann. Neurol.* 63 (1), 119–123.
- Heydrich, L., Marillier, G., Evans, N., Blanke, O., Seeck, M., 2015. Lateralising value of experiential hallucinations in temporal lobe epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 86 (11), 1273–1276.
- Horowitz, M.J., Adams, J.E., Rutkin, B.B., 1968. Visual imagery on brain stimulation. *Arch. Gen. Psychiatry* 19 (4), 469–486.
- Horowitz, M.J., Adams, J.E., 1970. Hallucinations on brain stimulation: evidence for revision of the Penfield hypothesis. *Origin and Mechanisms of Hallucinations*. Springer US. 13–22.
- Hughlings Jackson, J., 1880. On right of left-sided spasm at the onset of epileptic paroxysms, and on crude sensation warnings, and elaborate mental states. *Brain* 3 (2), 192–206.
- Hughlings Jackson, J., 1888. On a particular variety of epilepsy ("Intellectual Aura"). One case with symptoms of organic brain disease. *Brain* 11, 179–207.
- Hughlings Jackson, J., Colman, W.S., 1898. Case of epilepsy with tasting movements and 'dreamy-state'-very small patch off softening in the left uncinate gyrus. *Brain* 21, 580–590.
- Ilman, N.A., Butler, C.R., Souchay, C., Moulin, C.J., 2012. Déjà experiences in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res. Treat.* 2012.
- Jacobs, J., Lega, B., Anderson, C., 2012. Explaining how brain stimulation can evoke memories. *J. Cogn. Neurosci.* 24 (3), 553–563.
- Kahane, P., Tassi, L., Francione, S., Hoffmann, D., Russo, G.L., Munari, C., 1993. Manifestations électrocliniques induites par la stimulation électrique intracérébrale par «chocs dans les épilepsies temporales». *Neurophysiol. Clin./Clin. Neurophysiol.* 23 (4), 305–326.
- Kapur, N., 1996. The 'Petites Madeleines' phenomenon in two amnesic patients. Sudden recovery of forgotten memories. *Brain* 119 (4), 1401–1404.
- Kovac, S., Kahane, P., Diehl, B., 2016. Seizures induced by direct electrical cortical stimulation—Mechanisms and clinical considerations. *Clin. Neurophysiol.* 127 (1), 31–39.
- Kuncel, A.M., Grill, W.M., 2004. Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 115 (11), 2431–2441.
- Lah, S., Lee, T., Grayson, S., Miller, L., 2006. Effects of temporal lobe epilepsy on retrograde memory. *Epilepsia* 47 (3), 615–625.
- Laurent, B., Thomas-Antérion, C., Charnallet, A., 2012. Amnésies du passé et translations temporelles. À propos de deux cas. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (vol. 170, No. 3). Elsevier Masson. 185–189.
- Lavenex, P., Suzuki, W.A., Amaral, D.G., 2002. Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: projections to the neocortex. *J. Comp. Neurol.* 447 (4), 394–420.
- Laxton, A.W., Tang-Wai, D.F., McAndrews, M.P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., Wherrett, J., Naglie, G., Hamani, C., Smith, G.S., Lozano, A.M., 2010. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 68 (4), 521–534.

- Lee, H., Fell, J., Axmacher, N., 2013. Electrical engram: how deep brain stimulation affects memory. *Trends Cogn. Sci.* 17 (11), 574–584.
- LePort, A.K., Mattfeld, A.T., Dickinson-Anson, H., Fallon, J.H., Stark, C.E., Kruggel, F., Cahill, L., McGaugh, J.L., 2012. Behavioral and neuroanatomical investigation of highly superior autobiographical memory (HSAM). *Neurobiol. Learn. Mem.* 98 (1), 78.
- Lilienfeld, S.O., Lynn, S.J., Ruscio, J., Beyerstein, B.L., 2009. 50 Great Myths of Popular Psychology: Shattering Widespread Misconceptions About Human Behavior. John Wiley and Sons.
- Loftus, E.F., Loftus, G.R., 1980. On the permanence of stored information in the human brain. *Am. Psychol.* 35, 409–420.
- Lucchelli, F., Muggia, S., Spinnler, H., 1995. The Petites Madeleines phenomenon in two amnesic patients. *Brain* 118 (1), 167–181.
- Mandonnet, E., Winkler, P.A., Duffau, H., 2010. Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: principles, advantages and limitations. *Acta Neurochir. (Wien)* 152 (2), 185–193.
- McIntyre, C.C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L., Vitek, J.L., 2004. Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: activation, inhibition, or both. *Clin. Neurophysiol.* 115 (6), 1239–1248.
- Maguire, E.A., 2001. Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.: Biol. Sci.* 356 (1413), 1441–1451.
- Mahl, G.F., Rothenberg, A., Delgado, J.M., Hamlin, H., 1964. Psychological responses in the human to intracerebral electrical stimulation. *Psychosom. Med.* 26 (4), 337–368.
- Markowitsch, H.J., Kessler, J., Van Der Ven, C., Weber-Luxemburger, G., Albers, M., Heiss, W.D., 1998. Psychic trauma causing grossly reduced brain metabolism and cognitive deterioration. *Neuropsychologia* 36 (1), 77–82.
- Marzano, C., Ferrara, M., Mauro, F., Moroni, F., Gorgoni, M., Tempesta, D., Cipolli, C., De Gennaro, L., 2011. Recalling and forgetting dreams: theta and alpha oscillations during sleep predict subsequent dream recall. *J. Neurosci.* 31 (18), 6674–6683.
- Mégevand, P., Groppe, D.M., Goldfinger, M.S., Hwang, S.T., Kingsley, P.B., Davidesco, I., Mehta, A.D., 2014. Seeing scenes: topographic visual hallucinations evoked by direct electrical stimulation of the parahippocampal place area. *J. Neurosci.* 34 (16), 5399–5405.
- Mesulam, M., 2009. Defining neurocognitive networks in the BOLD new world of computed connectivity. *Neuron* 62 (1), 1–3.
- Mishkin, M., Suzuki, W.A., Gadian, D.G., Vargha-Khadem, F., 1997. Hierarchical organization of cognitive memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 352 (1360), 1461–1467.
- Moriarty, J.L., Boatman, D., Krauss, G.L., Storm, P.B., Lenz, F.A., 2001. Human “memories” can be evoked by stimulation of the lateral temporal cortex after ipsilateral medial temporal lobe resection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71 (4), 549–551.
- Morris, H.H., Luders, H., Lesser, R.P., Dinner, D.S., Hahn, J., 1984. Transient neuropsychological abnormalities (including Gerstmann's syndrome) during cortical stimulation. *Neurology* 34 (7) 877–877.
- Moscovitch, M., Rosenbaum, R.S., Gilboa, A., Addis, D.R., Westmacott, R., Grady, C., McAndrews, M.P., Levine, B., Black, S., Winocur, G., Nadel, L., 2005. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J. Anat.* 207 (1), 35–66.
- Nashold, B.S., Wilson, W.P., 1970. Olfactory hallucinations evoked from stimulation of human thalamus. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 32 (2–5), 298–306.
- O'Connor, A.R., Moulin, C.J., 2010. Recognition without identification, erroneous familiarity, and déjà vu. *Curr. Psychiatry Rep.* 12 (3), 165–173.
- Ossandón, T., Jerbi, K., Vidal, J.R., Bayle, D.J., Henaff, M.A., Jung, J., Minotti, L., Bertrand, O., Kahane, P., Lachaux, J.P., 2011. Transient suppression of broadband gamma power in the default-mode network is correlated with task complexity and subject performance. *J. Neurosci.* 31 (41), 14521–14530.
- Parker, E.S., Cahill, L., McGaugh, J.L., 2006. A case of unusual autobiographical remembering. *Neurocase* 12 (1), 35–49.
- Patihis, L., Frenda, S.J., LePort, A.K., Petersen, N., Nichols, R.M., Stark, C.E., McGaugh, J.L., Loftus, E.F., 2013. False memories in highly superior autobiographical memory individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110 (52), 20947–20952.
- Penfield, W., Jasper, H., 1954. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little, Brown.
- Penfield, W., 1958. Some mechanisms of consciousness discovered during electrical stimulation of the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 44 (2), 51–66.
- Penfield, W., Perot, P., 1963. The brain's record of auditory and visual experience. *Brain* 86 (4), 595–696.
- Piallat, B., Chabardès, S., Devergnas, A., Torres, N., Allain, M., Barrat, E., Benabid, A.L., 2009. Monophasic but not biphasic pulses induce brain tissue damage during monopolar high frequency deep brain stimulation. *Neurosurgery* 64 (1), 156–163.
- Piolino, P., Desgranges, B., Clarys, D., Guillery-Girard, B., Taconnat, L., Isingrini, M., Eustache, F., 2006. Autobiographical memory, autonoetic consciousness, and self-perspective in aging. *Psychol. Aging* 21 (3), 510.
- Posner, M.I., 2012. Attentional networks and consciousness. *Front. Psychol.* 3 (64), 10–3389.
- Renoult, L., Davidson, P.S., Palombo, D.J., Moscovitch, M., Levine, B., 2012. Personal semantics: at the crossroads of semantic and episodic memory. *Trends Cogn. Sci.* 16 (11), 550–558.
- Sem-Jacobsen, C.W., Torkildsen, A., 1960. Depth recording and electrical stimulation in the human brain. *Electr. Stud. Unanest. Brain* 275–290.
- Simons, D.J., Chabris, C.F., 2011. What people believe about how memory works: a representative survey of the US population. *PLoS ONE* 6 (8), e22757.
- Smith, G.S., Laxton, A.W., Tang-Wai, D.F., McAndrews, M.P., Diaconescu, A.O., Workman, C.I., Lozano, A.M., 2012. Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 69 (9), 1141–1148.
- Staresina, B.P., Fell, J., Do Lam, A.T., Axmacher, N., Henson, R.N., 2012. Memory signals are temporally dissociated in and across human hippocampus and perirhinal cortex. *Nat. Neurosci.* 15 (8), 1167–1173.
- Steinworth, S., Corkin, S., Halgren, E., 2006. Ecphory of autobiographical memories: an fMRI study of recent and remote memory retrieval. *Neuroimage* 30 (1), 285–298.
- Suthana, N., Haneef, Z., Stern, J., Mukamel, R., Behnke, E., Knowlton, B., Fried, I., 2012. Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area. *N. Engl. J. Med.* 366 (6), 502–510.
- Suthana, N., Fried, I., 2014. Deep brain stimulation for enhancement of learning and memory. *Neuroimage* 85, 996–1002.
- Suzuki, W.A., Naya, Y., 2014. The perirhinal cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 37, 39–53.
- Svoboda, E., McKinnon, M.C., Levine, B., 2006. The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44 (12), 2189–2208.
- Szelényi, A., Senft, C., Jordan, M., Forster, M.T., Franz, K., Seifert, V., Vatter, H., 2011. Intra-operative subcortical electrical stimulation: a comparison of two methods. *Clin. Neurophysiol.* 122 (7), 1470–1475.
- Talairach, J., Bancaud, J., 1965. *La stéréocéphalographie dans l'épilepsie*. Ed. Masson.
- Tulving, E., 1972. Episodic and semantic memory. In: Tulving, E., Donaldson, W. (Eds.), *Organization of Memory*. Academic Press, New-York, pp. 381–403.
- Tulving, E., 1982. Synergistic ecphory in recall and recognition. *Can. J. Psychol./Rev. Can. Psychol.* 36 (2), 130.
- Tulving, E., 1995. Organization of memory: Quo vadis. *Cognit. Neurosci.* 839–847.
- Tulving, E., 2002. Episodic memory: from mind to brain. *Annu. Rev. Psychol.* 53 (1), 1–25.
- Van Buren, J.M., 1961. Sensory, motor and autonomic effects of mesial temporal stimulation in man. *J. Neurosurg.* 18 (3), 273–288.
- van den Heuvel, M.P., Sporns, O., 2013. Network hubs in the human brain. *Trends Cogn. Sci.* 17 (12), 683–696.
- Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., Martinerie, J., 2001. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2 (4), 229–239.
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connelly, A., Van Paesschen, W., Mishkin, M., 1997. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 277 (5324), 376–380.
- Vignal, J.-P., Maillard, L., McGonigal, A., Chauvel, P., 2007. The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures. *Brain* 130 (Pt 1), 88–99.
- Vincent, M., Rossel, O., Hayashibe, M., Herbet, G., Duffau, H., Guiraud, D., Bonnetblanc, F., 2016. The difference between electrical microstimulation and direct electrical stimulation – towards new opportunities for innovative functional brain mapping? *Rev. Neurosci.* 27 (3), 231–258.
- Wachtel, P.L., 1977. *Psychoanalysis and Behavior Therapy: Toward an Integration*. Basic Books, New York.
- Weinand, M.E., Hermann, B., Wyler, A.R., Carter, L.P., Oommen, K.J., Labiner, D., Ahern, G., Herring, A., 1994. Long-term subdural strip electrocorticographic monitoring of ictal déjà vu. *Epilepsia* 35 (5), 1054–1059.
- Weingarten, S.M., Cherlow, D.G., Holmgren, E., 1977. The relationship of hallucinations to the depth structures of the temporal lobe. *Acta Neurochir. (Wien)* (Suppl 24), 199–216.
- Winawer, J., Parvizi, J., 2016. Linking electrical stimulation of human primary visual cortex, size of affected cortical area, neuronal responses, and subjective experience. *Neuron* 92 (6), 1213–1219.
- Xia, M., Wang, J., He, Y., 2013. BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *PLOS ONE* 8 (7), e68910.





## D. Etude n°2 : Déjà-rêvé: Prior dreams induced by electrical brain stimulations

Jonathan Curot <sup>a, b</sup>, Luc Valton <sup>a, b</sup>, Marie Denuelle <sup>a</sup>, Jean-Pierre Vignal <sup>d</sup>, Louis Maillard <sup>d, e</sup>,  
Jérémy Pariente <sup>a, c</sup>, Agnès Trébuchon <sup>f, g</sup>, Fabrice Bartolome <sup>f, g</sup>, Emmanuel J. Barbeau <sup>b</sup>

*a - Toulouse University Hospital, Department of Neurology, Toulouse, FR 31059, France*

*b - Centre de Recherche Cerveau et Cognition, CNRS, UMR5549, FR 31052, France*

*c - INSERM, U1214, TONIC, Toulouse Mind and Brain Institute, FR 31024, France*

*d - Nancy University & CNRS, CRAN, UMR 7039, FR 54516, France*

*e - University Hospital of Nancy, Neurology Department Nancy, FR 54035, France*

*f - Aix Marseille Université, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille, FR 13005, France*

*g - AP-HM, Hôpital de la Timone, Service de Neurophysiologie Clinique, Marseille, FR 13005, France*

---

### Valorisation

- *Article publié en 2018 : Curot, J., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J. P., Maillard, L., Pariente, J., ... Barbeau, E. J. (2018). Déjà-rêvé: Prior dreams induced by direct electrical brain stimulation. *Brain Stimulation*, 11(4), 875–885. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.02.016>*
- *1 poster scientifique : European Congress on Epileptology. Barcelone, Espagne (2017). Prix « Best abstract contribution ».*
- *1 communication orale en conférence internationale : 6th International Conference on Memory, Budapest, Hongrie (2016).*

---

### Points-clés

- Les SEIC peuvent induire le rappel de précédents rêves (déjà-rêvé).
- Ils peuvent avoir des caractéristiques épisodiques (« episodic-like ») ou de familiarité (« familiarity-like »).
- Le déjà-rêvé est une entité hétérogène différente du déjà-vu et de la définition classique et historique de « dreamy state » (état de rêve).
- Les localisations des SEIC sont majoritairement temporales et diffèrent selon le type de déjà-rêvé.
- Le déjà-rêvé oriente vers une dysfonction temporelle dans l'épilepsie et pourrait être un modèle d'étude pour étudier les rêves.

---

## **Résumé**

### **Contexte**

Les patients épileptiques rapportent parfois des phénomènes expérientiels en lien avec un précédent rêve pendant leurs crises ou pendant les SEIC. Ce type particulier de phénomène a parfois été nommé « déjà-rêvé ». Pourtant, il n'existe aucune preuve neuroscientifique confirmant son existence. Surtout, ce concept est fréquemment confondu et amalgamé avec la sensation de déjà-vu. Nous faisons l'hypothèse que le déjà-rêvé est une entité spécifique, qui diffère des autres phénomènes expérientiels rapportés par les patients épileptiques induits par les SEIC.

### **Méthodes**

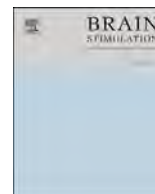
Nous avons recensé tous les phénomènes expérientiels en rapport avec les rêves, induits par les SEIC chez nos patients épileptiques (entre 2003 et 2015) et dans une revue de la littérature. Le contenu de ces déjà-rêvé et la localisation des SEIC ont été analysés.

### **Résultats**

Nous avons collecté 7 déjà-rêvés induits par une SEIC dans notre base de données et 35 dans la littérature, ce qui correspond à une prévalence estimée à environ 0.3% de l'ensemble des SEIC. Le déjà-rêvé se révèle être un terme générique regroupant trois entités distinctes : (1) la recollection d'un rêve spécifique (« episodic-like »), (2) une réminiscence vague d'un rêve (« familiarity-like »), (3) une expérience au cours de laquelle le sujet se sent comme dans un rêve, comme s'il était en train de rêver (littéralement un « dreamy-state »). Les SEIC ayant induit un déjà rêvé « episodic-like » ou « familiarity-like » sont pour la plupart localisées dans le lobe temporal médial. Les « dreamy-state » ont été induits par des SEIC de localisations plus diffuses et moins spécifiques, bien que toutes situées dans le lobe temporal.

### **Conclusions**

Cette étude démontre que le déjà-rêvé est une entité hétérogène différente du déjà-vu, de la définition historique de « dreamy-sate » encore employée par excès et des autres phénomènes expérientiels. Cette définition plus précise du déjà-rêvé et de ses sous-types pourrait s'avérer utile en pratique clinique en faisant du déjà-rêvé un élément d'orientation vers une dysfonction du lobe temporal (selon le type, vers une dysfonction spécifique du lobe temporal médial) et qu'il pourrait être un modèle d'étude des substrats neuronaux du rêve. Cette étude illustre l'importance de l'utilisation de classifications fonctionnelles rigoureuses pour l'analyse clinique et neuroscientifique des phénomènes expérientiels en général.



# Déjà-rêvé: Prior dreams induced by direct electrical brain stimulation

Jonathan Curot<sup>a, b, \*</sup>, Luc Valton<sup>a, b</sup>, Marie Denuelle<sup>a</sup>, Jean-Pierre Vignal<sup>d</sup>,  
Louis Maillard<sup>d, e</sup>, Jérémie Pariente<sup>a, c</sup>, Agnès Trébuchon<sup>f, g</sup>, Fabrice Bartolomei<sup>f, g</sup>,  
Emmanuel J. Barbeau<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Toulouse University Hospital, Department of Neurology, Toulouse, FR 31059, France

<sup>b</sup> Centre de Recherche Cerveau et Cognition, CNRS, UMR5549, FR 31052, France

<sup>c</sup> INSERM, U1214, TONIC, Toulouse Mind and Brain Institute, FR 31024, France

<sup>d</sup> Nancy University & CNRS, CRAN, UMR 7039, FR 54516, France

<sup>e</sup> University Hospital of Nancy, Neurology Department Nancy, FR 54035, France

<sup>f</sup> Aix Marseille Université, Institut de Neurosciences des Systèmes, Marseille, FR 13005, France

<sup>g</sup> AP-HM, Hôpital de la Timone, Service de Neurophysiologie Clinique, Marseille, FR 13005, France

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 20 September 2017

Received in revised form

9 February 2018

Accepted 22 February 2018

Available online 24 February 2018

### Keywords:

Epilepsy

Déjà-vu

Reminiscence

Stereo-electroencephalography

Dreamy state

Temporal

## ABSTRACT

**Background:** Epileptic patients sometimes report experiential phenomena related to a previous dream they had during seizures or electrical brain stimulation (EBS). This has been alluded to in the literature as “déjà-rêvé” (“already dreamed”). However, there is no neuroscientific evidence to support its existence and this concept is commonly mixed up with déjà-vu. We hypothesized that déjà-rêvé would be a specific entity, i.e., different from other experiential phenomena reported in epileptic patients, induced by EBS of specific brain areas.

**Methods:** We collected all experiential phenomena related to dreams induced by electrical brain stimulations (EBS) in our epileptic patients (2003–2015) and in a review of the literature. The content of these déjà-rêvé and the location of EBS were analyzed.

**Results:** We collected 7 déjà-rêvé in our database and 35 from the literature, which corresponds to an estimated prevalence of 0.3% of all EBS-inducing déjà-rêvé. Déjà-rêvé is a generic term for three distinct entities: it can be the recollection of a specific dream (“episodic-like”), reminiscence of a vague dream (“familiarity-like”) or experiences in which the subject feels like they are dreaming (literally “a dreamy state”). EBS-inducing “episodic-like” and “familiarity-like” déjà-rêvé were mostly located in the medial temporal lobes. “Dreamy states” were induced by less specific EBS areas although still related to the temporal lobes.

**Conclusions:** This study demonstrates that déjà-rêvé is a heterogeneous entity that is different from déjà-vu, the historical “dreamy state” definition and other experiential phenomena. This may be relevant for clinical practice as it points to temporal lobe dysfunction and could be valuable for studying the neural substrates of dreams.

© 2018 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Various psychic symptoms, also known as “experiential phenomena” [1], reflect altered contents of consciousness during partial seizures [2]. These include a wide range of déjà-experiences [3], which phenomenology and content-wise vary from déjà-vu (a

transitory mental state whereby a novel experience feels as if it is familiar) to reminiscence (the involuntary recall of memories, either semantic or episodic) [4].

Some epileptic patients have reported specific experiential phenomena that appear related to dreams during spontaneous seizures or pre-surgical electrical brain stimulation (EBS). For instance, Van Buren et al. reported that patient MB experienced a prior dream after EBS of a depth electrode in the anteroinferior temporal pole: “I saw something, a dream, a nightmare I had a couple years ago. An object on a table.” [5]. Another patient evaluated in our epilepsy center said exactly at the moment of EBS in

\* Corresponding author. CNRS CerCo, UMR5549, Pavillon Baudot, CHU Purpan, BP25202, 31052 Toulouse Cedex, France.

E-mail address: [jonathan.curot@cnrs.fr](mailto:jonathan.curot@cnrs.fr) (J. Curot).

the entorhinal cortex: “I had the reminiscence of a dream I had few days ago [...] Well, I was like in a closed room [...] It was very fleeting. I felt the atmosphere of the room [...] I saw a color, an orange color.” These examples literally correspond to an “already-dreamed” experience, in other words a “*déjà-rêvé*” [6]. Dreams correspond to a sensorimotor hallucinatory experience that follows a narrative structure, and these patients seemed to have experienced fragments of it. However, Van Buren and other authors in the following decades were more interested in experiential phenomena in general [1,5,7–11] and did not have many examples of *déjà-rêvé*. Consequently, no scientific study has ever focused on *déjà-rêvé* to the best of our knowledge.

An additional reason that probably prevented adequate study of *déjà-rêvé* is that it has often been confused with *déjà-vu*. *Déjà-vu* is common in both healthy subjects and epileptic patients suffering from temporal lobe epilepsy [12–14]. *Déjà-vu* can also be induced by EBS [15]. *Déjà-vu* should not be reduced to its literal translation—already seen. According to current and consensual definitions, it corresponds more precisely to a subjective sense of familiarity for an objectively new situation [3,16]. Contrary to other types of experiential phenomena, *déjà-vu* is devoid of any sense of recollection, as in *déjà-vécu*, and of mental imagery, as in reminiscence [3]. This confusion between *déjà-vu* and *déjà-rêvé* dates back to the end of the XIX<sup>th</sup> century when scientific—and non-scientific [17,18]—authors became interested in psychic phenomena for which no clear definition existed at the time. For example, in psychoanalysis, the feeling of *déjà-vu* corresponds to the memory of an unconscious phantasy or daydream [19]. Philosophers have also sometimes hypothesized that dreams provide the fragmentary memories later duplicated in the *déjà-vu* [12,20]. Various interpretations also relate *déjà-rêvé* to a premonitory dream in mysticism or the reminiscence of an ancestral experience in metempsychosis [21]. Interestingly, experiential phenomena in temporal lobe epilepsy are also grouped under the term “dreamy state” since their description by Hughlings Jackson in 1898 [22]. However, Hughlings Jackson never actually referred to the specific reminiscence of dreams. Instead, he emphasized the fact that experiential phenomena following temporal lobe epilepsy felt like dreaming. Unfortunately, this term is still used in neurology, further adding to the confusion [13].

In the present study, we specifically studied *déjà-rêvé* induced by EBS in epileptic patients undergoing pre-neurosurgical assessment. We reviewed all the literature reporting *déjà-rêvé* induced by EBS and added data from our own intracerebral recording database. We aimed to clarify its definition, its phenomenology and its content. As other subtypes of *déjà*-experiences relate to specific anatomical substrates [4,15,23,24], we hypothesized that *déjà-rêvé* could be induced by specific EBS locations. Finding clues about the neural correlates of *déjà-rêvé* could help clinicians focus on specific brain areas in epileptic patients and could increase our knowledge about the neural correlate of dreams.

## Methods

### Data collection

We first identified EBS-induced phenomena related to dreams in the entire stereoelectroencephalography (SEEG) databases of three French epilepsy surgery centers (Marseille, Toulouse, Nancy) between 2003 and 2015. We then reviewed all publications in the literature that reported experiential phenomena induced by EBS using PubMed and Google Scholar databases from 1958 [7] to 2015. The following keywords were used in our search: “Epilepsy”, “memories” or “memory”, “dreamy state”, “souvenir”, “reminiscence”, “*déjà-vu*”, “experiential phenomena”, “mental imagery”,

“*déjà-rêvé*”, “dream”. These were combined with the keywords “electrical brain stimulation”, “human brain stimulation”, “brain stimulation”, “electrocorticography”, “deep brain stimulation”, “depth electrodes”, “stereoelectroencephalography”. Animal studies, explicit absence of reference to electrical stimulation in the title, explicit absence of experiential phenomenon in the title, and explicit non-electrical stimulation (such as TMS) in the title lead to rejection of the article. We scanned the abstracts of all the other reports. Out of the 188 publications considered worth reading, and we ultimately selected 29 publications in English or in French dealing with EBS in human subjects. Spontaneous experiential phenomena occurring during seizures were excluded in order to focus on those induced by EBS. Details of this review are available in an open-access database <http://gpe.ups-tlse.fr/memstim.php> and via a permalink in Figshare: <https://figshare.com/s/923f93555a0ce51426e4>. DOI: 10.6084/m9.figshare.4733026.

Only experiential phenomena meeting the following criteria were selected:

- Presence of content (visual or auditory) to avoid confusion with *déjà-vu* and *déjà-vécu* [3]. Dreams usually correspond to a sensorimotor hallucinatory experience that follows a narrative structure.
- Link to dreams in general: the patient's report had to include the word “dream (y/ed/ing)” or “nightmare”. Elementary visual or auditory hallucinations and other kinds of reminiscence (e.g., semantic or episodic memories) induced by EBS were thus excluded.

Although *déjà-rêvé* falls into the broad category of the reminiscence of memories induced by EBS ([4] for details), we isolated with these criteria *déjà-rêvé* from other reminiscences for the purpose of this study. Where available, we collected patients' clinical characteristics, interview following the experiential phenomenon, EBS brain target and EBS electrical parameters (Tables 1 and 2).

### Patients in our SEEG database

In our database, every patient suffered from partial epilepsy and anticonvulsant drugs failed to control their seizures. The exact location of the epileptogenic zone could not be specified by non-invasive assessments including MRI, video-EEG and functional imagery such as 18-FDG positron emission tomography in all patients and ictal single positron emission cerebral tomography in some patients. SEEG recording was performed to precisely define the epileptogenic zone. All patients had a comprehensive evaluation including detailed history and neurological examination, neuropsychological testing, routine MRI, surface EEG and SEEG. SEEG was carried out as part of the patients' clinical care. SEEG recordings were performed using intracerebral multiple contact depth electrodes implanted intracranially according to Talairach's stereotactic method (Fig. 1) [25]. Each patient received detailed information about the objectives of the SEEG technique before intracerebral electrode implantation. They also received information about the objective of the EBS, which is a standard clinical procedure and consists in stimulating the brain areas sampled with the intracerebral electrodes in order to assess the local propensity of these brain areas to induce seizures. They signed an informed consent form agreeing to the implantation. High frequency EBS at 50 Hz or low frequency EBS at 1 Hz (pulse duration 1 msec) were applied in a bipolar fashion to each contact in the gray matter (Fig. 1), generally during a 5-s period. The current was gradually increased from 0.5 to 2.5 mA. These are the standard electrical parameters used in clinical practice in French epilepsy centers

**Table 1**

Déjà-rêvé induced by EBS in our database.

P. Patient, F: Female, L: Left, M: Male, Hand. Handedness, Ep. Experiential phenomenon, EZ: Epileptogenic zone, R: Right, STG: Superior temporal gyrus, AD: Afterdischarge (transient EEG change after electrical brain stimulation, easily observed in intracranial recording and corresponding to a burst of epileptiform activity induced by the electrical stimulation), Rem. Reminiscence, “?”: Data missing. \* Exact intensity unknown. Electrode contact name: e.g. TB5-6, TB is the name of the electrode, 5-6 means that a bipolar stimulation has been delivered between contacts 5 and 6 of the electrode. Electrode contacts where EBS induced different experiential phenomena are underscored.

P. (Ep)	Content of déjà-rêvé	Type	Age/ Sex/ Hand.	Dreamy state during seizures	Brain lesion	EZ	EBS localization inducing déjà- rêvé (hemisphere/ electrode contact name)	Total EBS on the same site whether inducing an Ep or not	Other EBS with experiential phenomenon (hemisphere/contact/ location)	EBS type (frequency/ pulse duration)	AD spread	EBS intensity (mA)
1(a)	The reminiscence of a <b>dream</b> he had had the previous night, involving a scene from everyday life (a discussion with a colleague in their workplace).	<b>Episodic-like</b>	35/M/?	No	None	Frontal (L)	Perirhinal cortex (L/TB5-6)	?	Lacking data	Depth elec. (50 Hz/ 1 ms)	None	1.5
2(a)	Doctor: ‘What did you feel?’ Patient: ‘Something that was in my <b>dreams</b> . [...] Well, actually it was with a friend. We read a comic. [...] And in fact, it was a <b>nightmare</b> . And then after there is a big beetle coming.’ Doctor: ‘Was it a nightmare you had long ago?’ Patient: ‘Yes. [...] I was 3–4 years old.’	<b>Episodic-like</b>	8/F/R	No	Temporo-insular gyration abnormality	Temporal (R)	Perirhinal cortex (R/TB3-4)	4	<b>4 EBS = Semantic memories</b> (R/T1-2,T2-3,T3-4/STG) <b>3 EBS = Semantic memories</b> (R/TB1-2, TB3-4, TB4-5/ entorhinal & rhinal cortex) <b>2 EBS = Episodic memories</b> (R/T3-4/STG) <b>1 EBS = Personal semantics</b> (R/TB3-4/rhinal cortex) <b>3 EBS = Déjà-vu</b> (I3-4/posterior hippocampus/R)	Depth elec. (50 Hz/ 1 ms)	Temporal Cingulate Occipital	1
3(a)	Patient: ‘Yes I have seen something I have already seen. [...] Something I have seen in a <b>dream</b> . [...] It was shapes.’ Doctor: ‘Is it an object of a scene with people?’ Patient: ‘A scene.’ Doctor: ‘Can you draw it?’ Patient: ‘No. [...] There was a person. [...] In the back of the room. [...] The back of the room was yellow.’ Doctor: ‘Was it moving or was the person static?’ Patient: ‘The person was moving. [...] It was like a short movie.’ Doctor: ‘Did you know that person?’ Patient: ‘No but I had the feeling I have already seen her. [...]’ Doctor: ‘Did you see her face?’ Patient: ‘Yes.’	<b>Familiarity-like</b>	12/F/R	No	Right temporal dysplasia	Fronto-temporo-insular (R)	Antero-medial part of temporal pole (R/TP5-6)	1	<b>3 EBS = Déjà-vu</b> (I3-4/posterior hippocampus/R)	Depth elec. (50 Hz/ 1 ms)	None	(1-2)*
4(a)	Patient (reading): ‘Now, I had a reminiscence of a <b>dream</b> I had few days ago.’ Doctor: ‘What was this dream?’ Patient: ‘Well I was like in a closed room and everything ... A kind of ... In a room, I felt ... It was very fleeting, I felt the atmosphere of the room in which I was in that <b>dream</b> ...’ Doctor: ‘You felt the atmosphere, but did you see the room?’ Patient: ‘Yes. I saw the color. An orange color. [...] It should be a <b>dream</b> I had yesterday or 2 days ago.’	<b>Episodic-like</b>	30/F/R	Déjà-vu/ Déjà-vécu	Posterior peri-ventricular heterotopia	Temporal plus (bilateral)	Entorhinal cortex (R/TB1-2)	4	<b>1 EBS = feeling of losing consciousness</b> (R/TB1-2/entorhinal cortex)	Depth elec. (50 Hz/ 1 ms)	Medial temporal	(1-2)*

(continued on next page)

Table 1 (continued)

P. (Ep)	Content of déjà-rêvé	Type	Age/ Sex/ Hand.	Dreamy state during seizures	Brain lesion	EZ	EBS localization inducing déjà- rêvé (hemisphere/ electrode contact name)	Total EBS on the same site whether inducing an Ep or not	Other EBS with experiential phenomenon (hemisphere/contact/ location)	EBS type (frequency/ pulse duration)	AD spread	EBS intensity (mA)
5(a)	Doctor: 'What do you feel? Patient: An abnormal feeling.' Doctor: 'What was it? Patient shows his stomach. [...]' Doctor: 'Was there something else? [...]' Patient: 'It was strange. It made me immediately think about things I have already seen. Like <b>nightmares</b> .' Doctor: 'Were they new images? Was it the room where we are? [...]' Patient: 'No, images like in <b>dreams</b> .' Doctor: 'What kind of dreams?' Patient: I was in a hospital. I did not know what I was doing.' Doctor: 'And did you feel that it was something recent or old?' Patient: 'Recent.' Doctor: 'Was it in that room or in another room?' Patient: 'I think it was not in that room. This feeling came to me as an image. It is difficult to explain.'	<b>Dreamy state</b>	28/M/R	Déjà-vu/ Déjà-vécu/ Rem.	Hippocampal sclerosis	Temporal plus (bilateral?)	Hippocampus (R/B1-2)	2	None	Depth elec. (50 Hz/ 1 ms)	Medial temporal	1
5(b)	Doctor: 'Do you feel something?' Patient: 'Yes (showing the epigastric region). [...]' Doctor: 'Is there something else with that feeling?' Patient: 'An image. [...]' A vision of images that I had in a <b>dream</b> that night, which appeared to me now.' Doctor: 'Was it a vision? A scene?' Patient: 'Yes a scene.' Doctor: 'With characters?' Patient: 'Yes, with characters. [...]' It was indoor. [...] I don't remember who it was. [...] It was recent.'	<b>Familiarity-like</b>					Hippocampus (R/B2-3)	1		Depth elec. (50 Hz/ 1 ms)	Medial temporal	1
6 (a)	Patient (reading): 'Now, I don't know, I don't know ... [...]' Well, when I started to read, I had a feeling of <b>déjà-rêvé</b> . I don't know if I had <b>dreamed</b> about it that night. I thought of something I <b>dreamed</b> . And I had the feeling of fear. [...] Well, I saw a character and I thought I saw him in a <b>dream</b> . [...]' Doctor: 'And did you feel that this feeling of "already dreamed" was a dream you had last night?' Patient: 'That's what I told myself.'	<b>Familiarity-like</b>	27/M/R	Rem.	None	Temporal plus (bilateral)	Hippocampus (R/B1-2)	1	<b>1 EBS = Familiar element</b> (L/B'1-2/hippocampus) <b>1 EBS = Familiar elements</b> (L/TB'4-5/perirhinal cortex) <b>1 EBS = Personal semantics</b> (L/B'1-2/hippocampus) <b>1 EBS = Déjà-vu</b> (R/TB2-3/entorhinal cortex) <b>1 EBS = Déjà-vu</b> (L/TB'2-3/entorhinal cortex) <b>3 EBS = Déjà-vu</b> (R/B2-3, B3-4, TB2-3/ hippocampus)	Depth elec. (50 Hz/ 1 ms)	Medial temporal	1

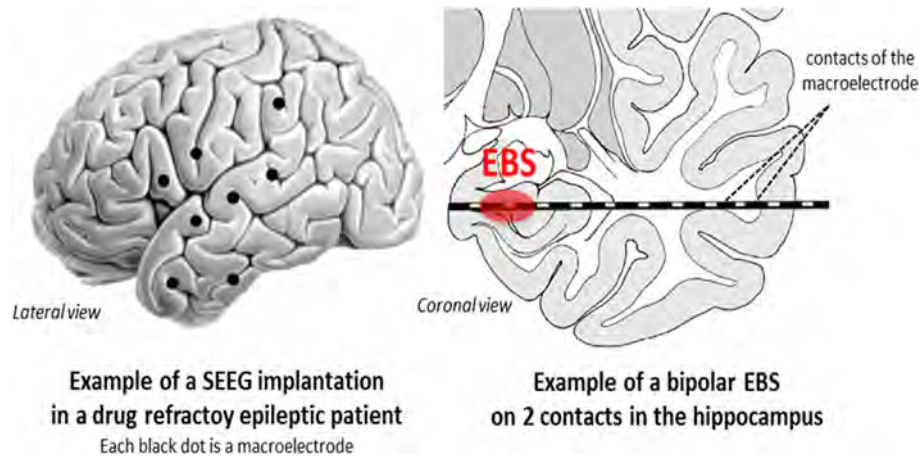


Fig. 1. Methods for collecting déjà-rêvé induced by electrical brain stimulation in our stereo-EEG (SEEG) database.

[4,13,23,24]. Patients were not aware of when EBS was applied and the standard protocol included mock trials in which the patients were asked if they had felt anything when no EBS was applied. Each site was stimulated a variable number of times depending on clinical constraints and the initial clinical EBS results. The déjà-rêvé reported in this study are those collected during this standard clinical procedure. Patients were retrospectively selected if they reported experiential phenomena corresponding to the inclusion criteria defined above during the stimulations. The use of the data included in our study was approved by the ethics committee CPP Est III (Clinical trial NCT 01090934) and by the institutional Review Board of the French Institute of Health (IRB00003888, FWA00005831).

### Analyses

We analyzed the data from the literature and the data from our own SEEG database separately, as we have the full verbatim report and interview, the technique used, the different EBS parameters and the electrode location in our patients. Note that in many instances, only partial information could be retrieved from the published articles, in particular in articles from the 1960s to the 1980s.

Two evaluators (JC, EB) working in the fields of neurology and cognitive neuroscience first analyzed the content of each experiential phenomenon meeting the previous criteria independently. Second, they defined different simple categories to classify them on a scale that ranged from: 1) not classifiable, 2) feeling like in a dream, 3) recall of elements of a dream. After reading the reports, it became apparent that category three could be subdivided in two, one for which reports lacked detail and another for which reports were detailed and referred to a specific dream. Specific definitions and terminology was then devised (reported in the Results section). Experiential phenomena were then independently classified by each of the two evaluators, with the final category corresponding to a consensus among the evaluators. If the two evaluators independently agreed on the same category, this category was automatically chosen. If the two evaluators disagreed, the content of the reminiscence was re-analyzed jointly. If the discussion led to a consensus category, this category was chosen. If no consensus could be reached, the report was placed in the “unclassifiable” category.

For our database data, the EBS locations were represented on a schematic brain map. The post-implantation CT-scan was fused with the pre-implantation 3D T1-weighted MRI. Approximate MNI coordinates of each bipolar contact leading to a déjà-rêvé were

then computed and a schematic overview of the contacts of interest was then generated using BrainNet Viewer [26].

Statistical analyzes were performed with Statistica (data analysis software system) using  $\chi^2$  tests. Statistical analyzes were carried out for all data in the two groups (literature and our database) comparing the effects of EBS location (lateral vs medial, right vs left hemisphere) and types of déjà-rêvé. A  $p$  value  $< 0.05$  was considered significant.

### Results

We collected 7 experiential phenomena related to dreams out of 45 different types of reminiscences (for details about these other types see [4]) in 6 patients (Table 1) from our database. From the literature, we identified 35 experiential phenomena matching our inclusion criteria in 23 patients from 8 publications (Table 2).

In the literature, the publications do not always specify the total number of patients in the source database or the total number of EBS (producing experiential phenomena or not). Thus, the prevalence of déjà-rêvé could not be estimated. With our database, we estimated the prevalence of déjà-rêvé to be about 0.3% of all EBS. This can be compared to the overall prevalence of reminiscence induced by EBS—déjà-rêvé included—which was estimated to be around 1.9% (detailed in [4]).

#### Phenomenology of déjà-rêvé

The reports of the 42 déjà-rêvé were analyzed to determine why and how patients referred to dreams. Three different types of reports were identified (Figs. 2 and 3), which were used to classify most of the phenomena (all 7 in our database, 19 from the literature):

- Recollection of a specific dream – “Episodic-like” (3 in our database, 3 from the literature). This is the reminiscence of a specific dream induced by EBS, contextualized in time (e.g. EBS 1a, 2a and 4a; Table 1). The patient is spontaneously able to specify that he/she had this specific dream on a specific date. Note that even in this case, patient reports are not very detailed, like in healthy subjects trying to recall their dreams.
- Reminiscence of a vague dream – “Familiarity-like” (3 in our database, 1 in the literature). This is the reminiscence of elements (character, scene or place) the patient thinks he/she has



**Table 2**  
**Déjà-révé induced by EBS in the literature.**

All but one of the patients suffered from refractory epilepsy involving the temporal lobes. AD: Afterdischarge. A: Ambidextrous. EBS: Electrical brain stimulation. Elec.: Electrodes. EZ: Epileptogenic zone. Rem.: Reminiscence. F: Female. Hand.: Handedness. L: Left. M: Male. R: Right. “?”: Data missing. \* Exact intensity unknown.

Source	Patient	Experiential phenomena	Age	EBS location	Dreamy state in seizures	EBS Hemisphere	EBS Technique	Type
Baldwin, 1960	E.O.	'I dreamed (one night) my dad was in the shoe business.'	17	Medium temporal gyrus	?	L	Awake surgery	<b>Unclassifiable</b>
Van Buren et al., 1961	M.B.	'I saw something, a <b>dream</b> , a <b>nightmare</b> I had a couple years ago. A <b>dream</b> of an object lying on a table.' 'A feeling in the stomach and chest [...]. I might have a spell.'	19	Antero-inferior temporal pole	Yes	?	Depth elec. (60 Hz/2.5 ms)	<b>Episodic-like</b>
Van Buren et al., 1961	M.B.	Stimulation both of the medial and laterally lying electrodes produced 'a funny feeling like passing out' (she was unable to define it), 'I feel like I dreamed it,' later 'like something I had seen - like I am floating.' With further questioning and restimulation she still was unable to define the sensation saying, 'I can't remember it.'	19	Antero-inferior temporal pole	Yes	?	Depth elec. (60 Hz/2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Van Buren et al., 1961	M.B.	Restimulation with the same parameters caused him to make the same remark. Later with stimulation he remarked that he had had a 'different dream but I have forgotten.'	19	Antero-inferior temporal pole	Yes	?	Depth elec. (60 Hz/2.5 ms)	<b>Unclassifiable</b>
Van Buren et al., 1961	M.B.	On restimulation he said: 'In a dream I have had before, a monkey doing something impossible.'	19	Antero-inferior temporal pole	Yes	?	Depth elec. (60 Hz/2.5 ms)	<b>Episodic-like</b>
Penfield, 1963	R.B.	Stimulation without warning. He said, 'Now I hear them.' Then he added, 'A little like in a dream.'	21	Superior temporal gyrus	Yes	L	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	R.B.	'People's voices.' When asked, he said, 'Relatives, my mother.' When asked if it was over, he said, 'I do not know.' When asked if he also realized he was in the operating room, he said 'Yes.' He explained it seemed like a dream.	21	Superior temporal gyrus	Yes	L	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	R.W.	He said nothing for a short interval, and then he said, 'Oh, gee, gosh, robbers are coming at me with guns!' He heard nothing, he just saw them coming at him. The robbers seemed to have been coming at an angle from the left. When asked if they came in front of him, he said no they were behind him. This seems to be the reproduction not of a real event, but of a fantasy or a dream drawn from the reading of a comic book, a silent fantasy devoid of auditory components.	12	Superior temporal gyrus	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Unclassifiable</b>
Penfield, 1963	M.G.	After stimulation was over she said, 'I had a dream—I wasn't here.' She said it was not like the dreams she had had before.	16	Superior temporal gyrus	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Unclassifiable</b>
Penfield, 1963	M.G.	Repeated without warning. Patient said, 'Dream.' After stimulation was over she seemed to find it difficult to explain for a time. Finally, she said it was gone. She said, 'I seemed to be here, but things sounded different.' She also heard a lot of 'funny sounds'.	16	Superior temporal gyrus	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Unclassifiable</b>
Penfield, 1963	M.G.	Repeated. 'Another dream. People were coming in and out and I heard boom, boom, boom.' She said, 'I don't remember the rest.'	16	Superior temporal gyrus	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	M.G.	It's a dream. There are a lot of people—I don't remember the rest. When asked whether she heard or saw people, she said, 'I don't seem to see them—I hear them. I don't hear them talking, I just hear their feet.'	16	Superior temporal gyrus	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	C.Ft.	Patient said, 'Very faint dream came back.'	27	Superior temporal gyrus	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Unclassifiable</b>
Penfield, 1963	G. L.	She reported, 'Something coming to me from somewhere. A dream.' When asked whether it was like an attack, she said, 'Yes.'	29	Parahippocampal gyrus	Yes	L	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	G. L.	She said, 'Wait a minute, something flashed over me, something I dreamt.'	29	Superior temporal gyrus	Yes	L	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Familiarity-like</b>
Penfield, 1963	G. L.	She said, 'I keep having dreams.'	29	Hippocampus	Yes	L	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	G. L.	Repeated. 'I keep seeing things—I keep dreaming of things.'	29	Hippocampus	Yes	L	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	H.P.	She said she felt as though she might have had an attack. When asked what she meant, she said, 'I had that dream, but it passed over.'	16	Superior temporal gyrus	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>



Table 2 (continued)

Source	Patient	Experiential phenomena	Age	EBS location	Dreamy state in seizures	EBS Hemisphere	EBS Technique	Type
Penfield, 1963	H.P.	Repeated. 'I am seeing somebody.' When asked if it was the same sort of thing she sees in the dream, she said, 'Yes.'	16	Medium temporal gyrus	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/ 2.5 ms)	<b>Unclassifiable</b>
Penfield, 1963	H.P.	Stimulation was continued for something less than a minute. Patient said she felt dizzy. 'A dream is starting. There are a lot of people.' When asked if they were speaking, she said she did not know. When asked where they were, she said, 'In the living room. I think one of them is my mother.'	16	Medium temporal gyrus	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/ 2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	S.Be	Repeated without warning. After withdrawal of the electrode, he said 'Someone was speaking to another and he mentioned a name but I could not understand it.' When asked whether he saw the person, he replied, 'It was just like a dream.' When asked if the person was there he said, 'Yes, sir, about where the nurse with the eyeglasses is sitting over there.'	25	Superior temporal gyrus	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/ 2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	N.C.	'I had a dream. I had a book under my arm and I was talking to a man. The man was trying to reassure me not to worry about the book.' When asked, she said she did not know what the book was or who the man was.	23	Medium temporal gyrus	No	L	Awake surgery (40–100 Hz/ 2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	N.C.	Repeated without warning, 20 min after the previous stimulation at this point. When asked afterward if she had noticed anything, she said, 'I noticed I was having a dream, but I do not know what it was, it was crazy.'	23	Medium temporal gyrus	No	L	Awake surgery (40–100 Hz/ 2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	N.C.	'Another dream, crazy.'	23	Medium temporal gyrus	No	L	Awake surgery (40–100 Hz/ 2.5 ms)	<b>Dreamy state</b>
Penfield, 1963	G.E.	'I see the nurse.' When asked afterward, she said, 'It was a little dream.' She saw the nurse just as she is now.	22	Occipital	Yes	R	Awake surgery (40–100 Hz/ 2.5 ms)	<b>Unclassifiable</b>
Penfield, 1963	H.N.	The patient said, 'I had a dream.' When he was asked if it was like an attack, he replied, 'Not the way they used to be.'	19	Superior temporal gyrus	Yes	L	Awake surgery (40–100 Hz/ 2.5 ms)	<b>Unclassifiable</b>
Penfield, 1963	H.N.	The patient said suddenly, 'I am starting to get this dream! I can't hear.'	19	Superior temporal gyrus	Yes	L	Awake surgery (40–100 Hz/ 2.5 ms)	<b>Unclassifiable</b>
Weingarten et al., 1976	53(a)	The patient felt as though she were having a recurrent dream in which she saw 2 dogs in her old house.	24	Hippocampus	Yes	R	Depth electrodes (10 Hz/ 100 $\mu$ s)	<b>Episodic-like</b>
Weingarten et al., 1976	36	Feels like a dream.	?	Medium temporal gyrus	Yes	L	Depth electrodes (10 Hz/ 100 $\mu$ s)	<b>Unclassifiable</b>
Halgren et al., 1978		Dream-like hallucinations were reported by 3 of the 36 patients (No. 16, 49, and 53). Hallucinations of formed visual images were classified as dream-like if they were described by the patient as being like a dream, day dream, movie, television program, or cartoon.	?	Medial temporal lobe	?	?	Depth electrodes	<b>Unclassifiable</b>
Bancaud et al., 1994	19	A second right amygdala stimulation evoked 'a feeling of déjà-vécu, like a dream, a little odor, things seem far away, I have fear—it is my seizure'.	31	Amygdala	?	R	Depth electrodes	<b>Unclassifiable</b>
Blanke et al., 2000	A.M.	The patient described that 'I feel that I'm in a castle' and 'it is a little bit incoherent, like in dreams' and that 'it seems to me that it is never the same subject, each time it is a different thing.' On questioning she described her sensations as neutral and said that 'it leaves her totally unaffected, as if I would be outside things' and 'as if the things would be passing me, I'm there, but I do not feel concerned, it is as if I would be watching TV and not paying attention to the film.'	27	Lateral frontal cortex	Yes	L	Subdural grids	<b>Dreamy state</b>
Blanke et al., 2000	D.K.	She repeatedly reported the presence of a 'young, tall man with short black hair in a white coat' in the neighboring room to her right, i.e., in the contralateral space with respect to the stimulated hemisphere. The sensation was described as 'an idea or a thought, like dreaming.' The room in which she located the man was the adjacent EEG laboratory, the door of which was closed at the time of stimulation.	18	Lateral frontal cortex	No	L	Subdural grids	<b>Unclassifiable</b>
Vignal et al., 2007	16.40	Dream	27	Hippocampus	Yes	L	Depth electrodes	<b>Unclassifiable</b>
Vignal et al., 2007	12.28	Familiar dream	18	Amygdala	Yes	L	Depth electrodes	<b>Unclassifiable</b>



Fig. 2. Déjà-rêvé is a heterogeneous entity with 3 different types. The definition and a specific example are given for each different type, and also for the unclassifiable category.

seen in a dream, but is not able to relate to a specific dream or date (e.g., EBS 3a, 5b, 6a; Table 1).

- Feeling like dreaming — This corresponds literally to a “dreamy state” (1 in our database, 15 from the literature). The patient describes a feeling of being like in a dream, reminding him/her of a sensation (or consciousness state) similar to night dreaming (e.g., EBS 5a; Table 1).

As outlined in the Introduction, “dreamy state” (especially in earlier publications) is not necessarily related to dreams and can be used erroneously to describe a variety of phenomena that alter a subject's perception of reality. For this reason, 16 phenomena from

the literature could not be classified in the above categories. The reports in these cases were insufficient to determine the patient's state of consciousness and to rule out a purely visual hallucination. Only the 26 classifiable phenomena were analyzed further.

#### EBS locations inducing déjà-rêvé

Although the locations of all EBS during typical presurgical procedures cover various brain areas (Fig. 4-A), all EBS-inducing déjà-rêvé were performed on the temporal lobes—12 on the right hemisphere, 11 on the left (Fig. 4-B). Lateralization was not specified in three cases. All EBS in our database that induces déjà-rêvé were applied on the medial temporal lobes, 85.7% (six EBS) on the right hemisphere. Three were in the hippocampus, two in the perirhinal cortex, one in the entorhinal cortex and one in the medial temporal pole close to rhinal cortices. EBS from the literature were located in the lateral temporal cortex (seven in the superior temporal gyrus, four in the middle temporal gyrus) and in the medial temporal lobe (three in the temporal pole, three in the hippocampus, one in the parahippocampal gyrus). One EBS of the “dreamy state” subtype was located in the inferior frontal gyrus.

Significant differences were found between our database and the literature. All EBS were located on the medial temporal lobes in our database. Considering our database and the literature, déjà-rêvé was most frequently induced by medial temporal EBS compared to lateral temporal lobe EBS ( $\chi^2$  (1,  $N = 25$ ) = 7.63,  $p = 0.005$ ). A majority was applied on the right hemisphere ( $\chi^2$  (1,

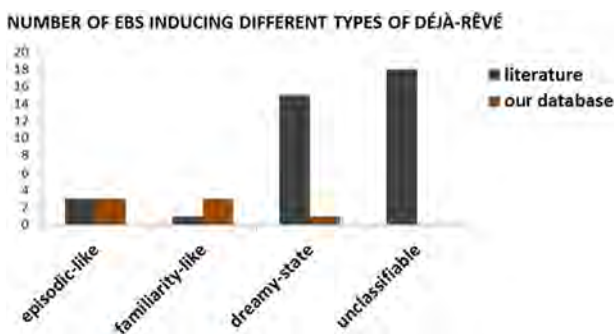
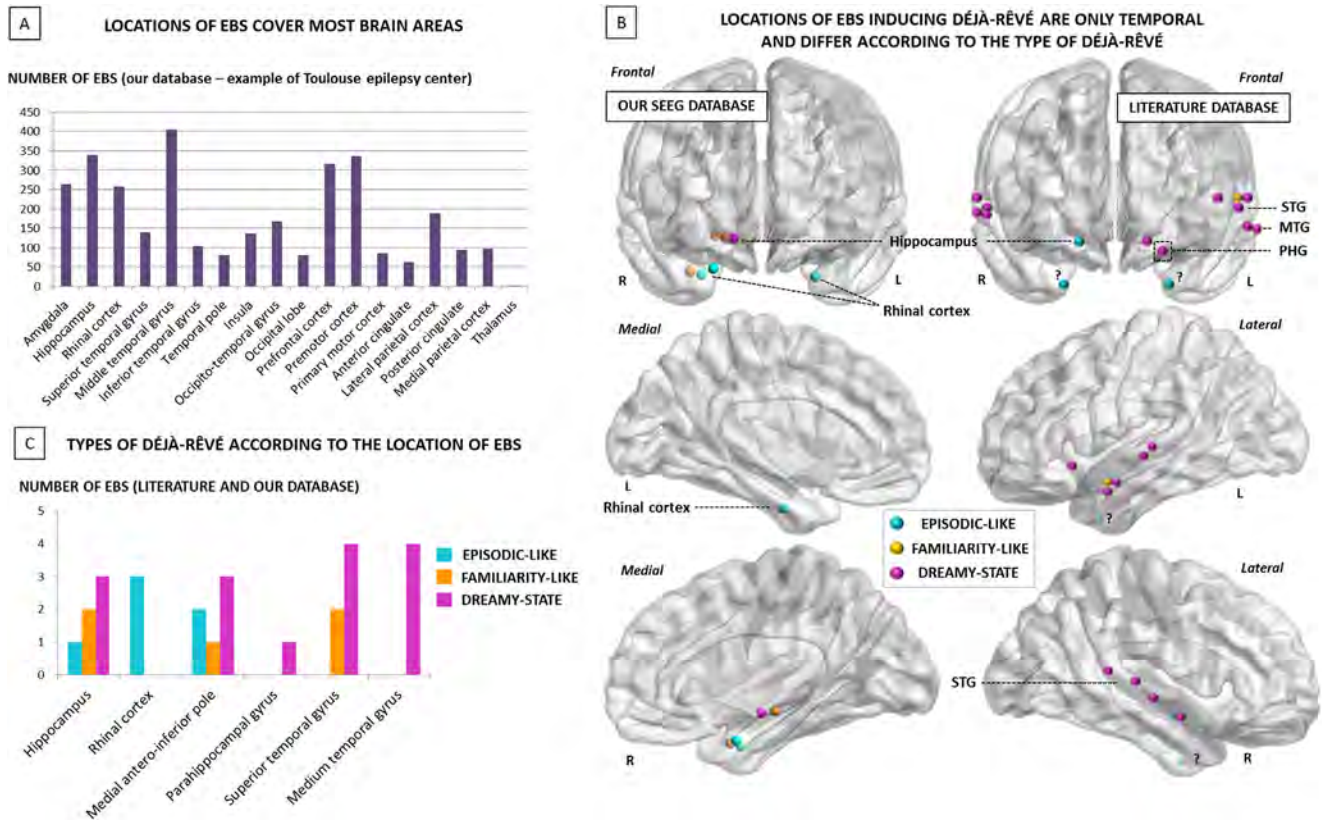


Fig. 3. Number of EBS inducing different types of déjà-rêvé.



**Fig. 4. Locations of EBS influence the type of déjà-révé.** A – Total number of EBS and their location from the Toulouse epilepsy center database: 3626 EBS were performed between 2003 and 2015 on various brain areas. This figure demonstrates that all brain areas are commonly stimulated. B – Approximate locations of EBS sites inducing déjà-révé in our database and in the literature. Two EBS from the literature induced episodic-like déjà-révé that were located in the antero-inferior temporal pole but their side (right/left) was not specified by the authors [5]. The figures were produced with Brain Net Viewer [26]. Only the medial views from our database and the lateral views from the literature database are shown to make it easier to view the EBS locations. C – Number of EBS inducing the different types of déjà-révé according to the EBS locations. Data from our database and data from the literature were pooled. In our database, EBS was located exclusively in the medial temporal lobes, mostly on the right hemisphere. EBS inducing “episodic-like” déjà-révé were all located on the medial temporal lobes. EBS inducing “familiarity-like” déjà-révé were also mostly in medial temporal lobe. The distribution of EBS inducing “dreamy state” was more diffuse and mostly on the lateral neocortex. We can conclude that locations of EBS inducing the different types of déjà-révé are only temporal and differ according to the type of déjà-révé. Rhinal cortex: entorhinal and perirhinal cortices. R: Right, L: Left, MTG: Medium temporal gyrus, PHG: Parahippocampal gyrus, STG: Superior temporal gyrus.

$N = 26$ ) = 6.03,  $p = 0.014$ ). Furthermore, a lesser proportion of the “dreamy state” subtype was found in our database ( $\chi^2$  (2,  $N = 26$ ) = 9.79,  $p = 0.007$ ), when the three types of phenomena were compared in both groups (Table 1 and Fig. 3 for details).

If we consider our database and the literature, and focus on the content and type of the phenomenon, electrode contacts for which “episodic-like” déjà-révé was triggered by EBS were all located in the medial temporal lobes: three in the rhinal cortex (two were perirhinal and one was entorhinal), one in the hippocampus and one in the medial temporal pole. “Familiarity-like” déjà-révé was also mostly induced by medial temporal lobe EBS. The distribution of the “dreamy state” subtype was more diffuse and mostly on the lateral neocortex (Fig. 4B–C).

In our database, four patients experienced other experiential phenomena after EBS, such as déjà-vu or reminiscence of memories different from déjà-révé (Table 1). Importantly, the EBS-inducing déjà-vu and déjà-révé was never in the same location, i.e., involved the same contacts, although contacts could be adjacent. For example, patient 6 experienced a déjà-vu three times and a déjà-révé one time after right hippocampus EBS. However, these experiences did not involve the same contacts. Results are different for reminiscences since two of our patients (patients 2 and 4) who experienced déjà-révé after EBS reported other types of reminiscence, such as personal semantic and semantic memories, after EBS of the same contacts (Table 1).

#### Electrical parameters of EBS inducing déjà-révé

Only high-frequency EBS induced déjà-révé (>40 Hz). Because of lack of details and data in the literature, it was difficult to isolate the other electrical parameters leading to déjà-révé.

#### Discussion

Our study is the first to demonstrate the existence—at least in epileptic patients—of déjà-révé as a specific experiential phenomenon reported after EBS. This is a neurological phenomenon that can be induced in epileptic patients like déjà-vu and reminiscence [4,7,8,10–13,15,23]. Déjà-révé, like EBS-induced reminiscence, is very rare in the literature and in our database [4]. We identified 7 instances of déjà-révé among 45 different types of reminiscence associated with content in our database, which is a higher proportion than in the literature. This discrepancy suggests that the prevalence of déjà-révé may have been underestimated overall. Further work needs to be carried out to determine if déjà-révé can spontaneously happen during seizures or in other medical conditions like déjà-vu happens [3,14].

Déjà-révé appears to be different from déjà-vu—the two must not be confused. By construction, all déjà-révé episodes we collected had content, which is not the case for déjà-vu. Furthermore, déjà-vu and déjà-révé never involved the same bipolar



contacts in the instances when both could be induced by EBS in the same patient. These results are critical since they support the idea that *déjà-rêvé* is a true phenomenon, different from *déjà-vu*.

Moreover, *déjà-rêvé* is a generic term for distinct entities: recollection of a specific and detailed dream similar to an episodic memory, reminiscence of a vague dream or elements of dream(s) which feels familiar, and finally experiences that resemble or feel like what happens during dreams. Explicit content with mental imagery referring to a previous dream exists in the first two types, but the exactness of the details and contextual elements vary. In the third type, the content of the experience is not at the foreground, but the subject has the feeling of a known sensation or a state of consciousness similar to night dreaming. Only the first two types should be called *déjà-rêvé*, while the last type should be referred to as “dreamy state”. We propose definitions for each type in Fig. 2.

It may be disputed that we cannot be sure that *déjà-rêvé* (episodic-like or familiarity-like) are linked to true previous dreams. EBS could simply produce a random combination of visual and auditory elements, creating phantasmagoric and unrealistic experiences similar to dreams. However, EBS-inducing *déjà-rêvé* were all located in the temporal lobes, although extratemporal brain areas were commonly stimulated [4]. They were also exclusively induced by medial temporal lobe EBS in our database. Thus, like other subtypes of experiential phenomena, specific locations of EBS seem to correlate with *déjà-rêvé* subtypes. This suggests it is improbable the *déjà-rêvé* we reported here are pure hallucinations, otherwise patients would have reported similar phenomena after stimulation of other brain areas. Furthermore, the brain regions implicated in *déjà-rêvé* include structures involved in long-term memory (especially in episodic memory and familiarity processes) [27–29], in memory formation during sleep [29], in normal dreaming [30,31] and probably in dream recall [32]. We also found a clear majority of right EBS in our database. We cannot draw conclusions from this because there are too few observations; however, right hemisphere activation during dream recall has already been suggested [33–37]. For example, the right hemisphere may be linked to dream materials and the left hemisphere to dream encoding and interpretation [34]. Lower alpha activity of the right temporal area has also been associated with successful recall of a dream [37]. Lastly, patients reporting a reminiscence after EBS are confident that it corresponds to true memories. There is no reason to think this should be different when they report dreams. Thus, it seems likely that *déjà-rêvé* (“episodic-like”) corresponds to true dreams that are partly remembered after EBS. Following this interpretation, *déjà-rêvé* is similar to the recall of other reminiscences induced by EBS (detailed in [4]) but refers to the recall of exact content. Whether specific neurophysiological mechanisms underlie *déjà-rêvé* remains to be investigated. However, stimulation of the same contacts could induce either reminiscence of *déjà-rêvé* or reminiscence of other types of memories in some of our patients, suggesting a proximity between these types of memories.

These results emphasize the importance of detailed and suitable follow-up interviews of the patients to clarify the nature and content (affective, perceptual and mnemonic components) of the experiential phenomenon in all future studies and in routine clinical practice. This may explain in part why many phenomena from the literature were unclassifiable and why *déjà-rêvé* may have not been identified as such. There also appears to be some discrepancies in the types of classifiable phenomena, since the literature observations formed the bulk of the “dreamy state” subtype. This is likely a bias in our classification due to the simplification of the reports by many authors and the preponderance of Penfield’s report in this category (he mainly stimulated the lateral part of the temporal lobes) [7,8]. In the literature, patient reports are often summed up in a few sentences and most of the time, the patient’s

follow-up interview has not determined exactly the type of *déjà-rêvé*. It is therefore possible that more episodic-like or semantic-like *déjà-rêvé* episodes were induced, but that due to the simplification of the reports, we classified them as “dreamy state”. However, the fact that the dreamy state was the most common subtype in the literature may also not be an artifact: a meaningful difference in the type of the phenomena reported in literature vs our database is supported by the differences of EBS locations, which appear more diffuse and lateral for the dreamy-state subtype.

Better identification and definition of *déjà-rêvé* in epileptic patients may be relevant for clinical practice. It could guide neurologists when exploring temporal lobe dysfunction. EBS can induce *déjà-rêvé* in non-temporal epilepsy (as in patient 1 whose epileptogenic zone was frontal) but even in this case, EBS had to be in the temporal lobe. Our results thus suggest spontaneous *déjà-rêvé* may be specific to seizures involving the temporal lobes.

Furthermore, the qualitative nature of the *déjà-rêvé* seems to depend on the stimulation site, like we have previously demonstrated for other memories induced by EBS [4]. Separating *déjà-rêvé* from dreamy state could thus provide supplementary information as episodic-like *déjà-rêvé* points mostly to medial, rather than lateral, temporal lobes dysfunction. For instance, the report of an “episodic-like” *déjà-rêvé* as an aura of seizure should guide the neurologist towards an epileptogenic zone involving the medial temporal lobe. In contrast, a “dreamy state” (as defined in our classification) could point more generally to temporal lobe epilepsy. A majority of right EBS-inducing *déjà-rêvé* in our database could also suggest a potential lateralizing value of *déjà-rêvé*. But while this is consistent with fMRI results demonstrating that the recall of dreams and fantasies differentially activated a right hemisphere network [36], more data are needed to assess the strength of this hypothesis.

Nonetheless, EBS on the same site does not automatically replicate *déjà-rêvé*. The low prevalence of EBS inducing those phenomena suggests that a very particular combination of other—poorly understood—factors is required, including the technique used, electrical parameters, and maybe the baseline brain state at the moment EBS is applied. Future work should aim at improving our understanding of these factors.

Our classification and statistics are based on a small group, although this limitation can be attributed to the scarcity of *déjà-rêvé* induced by EBS. Often, the verbatim reports provided by authors were insufficient to allow correct classification, which increased the number of reports in the “unclassifiable” category. It is indeed notable that patient reports in the literature are usually summed up in a few words without any attempt to classify the reports using the taxonomy of the different types of memories that have been proposed [38]. Future studies should aim at providing more thorough reports, including precise stimulation parameters, to be more helpful for the study of memory.

Finally, EBS-induced *déjà-rêvé* could be an interesting approach to better understanding physiological dreams that cannot be reproduced under laboratory conditions. Understanding why some dreams can be remembered and decoding the mental content of dreams are great challenges. Most studies focus on REM (rapid-eye movements) sleep period [39] and dream reports obtained by awakening a sleeping subject [40]. However, non-REM sleep dreams account for a significant portion of all typical dreams and several factors might render dream reports less trustworthy—especially the sleep stage before awakening—when compared with reports of waking experience [40]. Analyzing intracranial EEG oscillations during induced *déjà-rêvé* could be an additional way to catch dreams by trapping EEG activity during this sudden, unexpected, and brief cognitive moment.

## Conflicts of interest

None of the authors has any conflict of interest to disclose.

## Funding

This study was supported by a grant from CHU Toulouse to J. Curot. This work has received funding from the European Research Council under the European Union's Seventh Framework Programme (FP/2007–2013) / ERC Grant Agreement n.323711 (M4 project).

## Acknowledgments

We would like to thank the neurosurgeons: Pr. S. Colnat-Coulbois, Dr. R. Carron, Pr. J. Régis, Pr. J.C. Sol. We also would like to thank Dr. J.A. Lotterrie, C. Marlot, Dr. C. Abdallah, J.P. Jaffrézou, T. Busigny and E. Despouy for their help with data acquisition and earlier versions of the manuscript.

## References

- [1] Gloor P. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Brain* 1990;113(6):1673–94.
- [2] Ali F, Rickards H, Cavanna AE. The assessment of consciousness during partial seizures. *Epilepsy Behav* 2012;23(2):98–102. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.11.021>.
- [3] Illman NA, Butler CR, Souchay C, Moulin CJA. Déjà experiences in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012;2012:1–15. <https://doi.org/10.1155/2012/539567>.
- [4] Curot J, Busigny T, Valton L, Denuelle M, Vignal JP, Maillard L, et al. Memory scrutinized through electrical brain stimulation: a review of 80 years of experiential phenomena. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;78:161–77. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.018>.
- [5] Van Buren JM. Sensory, motor and autonomic effects of medial temporal stimulation in man. *J Neurosurg* 1961;18:273–88.
- [6] Neppe VM. The psychology of déjà vu: have I been here before. Johannesburg: Witwatersrand University Press; 1983.
- [7] Penfield W. Some mechanisms of consciousness discovered during electrical stimulation of the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1958;6:628–9.
- [8] Penfield W, Perot P. The brain's record of auditory and visual experience. *Brain* 1963;86:596–695.
- [9] Weingarten SM, Cherlow DG, Holmgren E. The relationship of hallucinations to the depth structures of the temporal lobe. *Acta Neurochir* 1977;24:199–216.
- [10] Halgren E, Walter RD, Cherlow DG, Crandall PH. Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 1978;101:83–117.
- [11] Bancaud J, Brunet-Bourgin F, Chauvel P, Halgren E. Anatomical origin of déjà vu and vivid "memories" in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 1994;117:71–90. <https://doi.org/10.1093/brain/117.1.71>.
- [12] Brown AS. A review of the déjà vu experience. *Psychol Bull* 2003;129:394–413. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.129.3.394>.
- [13] Vignal J-P, Maillard L, McGonigal A, Chauvel P. The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures. *Brain* 2007;130:88–99. <https://doi.org/10.1093/brain/awl329>.
- [14] Warren-Gash C, Zeman A. Is there anything distinctive about epileptic déjà vu? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:143–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303520>.
- [15] Bartolomei F, Barbeau E, Gavaret M, Guye M, McGonigal A. Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and reminiscence of memories. *Neurology* 2004;63:858–64.
- [16] Moulin C. The cognitive neuropsychology of déjà vu. New York: Routledge; 2017.
- [17] Shelley PB. Speculations on metaphysics. In: The works of Percy Bysshe Shelley in verse and prose. London: Reeves & Turner; 1880. p. 297.
- [18] Aragon L. Aurélien. Gallimard edition 1944. p. 37.
- [19] Ferenczi S. A case of "déjà vu". In: Final contributions to the problems and methods of psychoanalysis. New York: Basic Books; 1955. p. 319–20.
- [20] Fouillée A. Memory and recognition of memories. *Revue des deux mondes* 1885:131–62.
- [21] Edgar Cayce's Association for Research and Enlightenment. <https://www.edgarcayce.org/the-readings/esp-psychic-phenomena>.
- [22] Hughlings Jackson J, Colman WS. Case of epilepsy with tasting movements and 'dreamy-state'-very small patch off softening in the left uncinate gyrus. *Brain* 1898;21:580–90.
- [23] Bartolomei F, Barbeau EJ, Nguyen T, McGonigal A, Régis J, Chauvel P, et al. Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu. *Clin Neurophysiol* 2012;123:489–95. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.08.012>.
- [24] Barbeau E, Wendling F, Régis J, Duncan R, Poncet M, Chauvel P, et al. Recollection of vivid memories after perirhinal region stimulations: synchronization in the theta range of spatially distributed brain areas. *Neuropsychologia* 2005;43:1329–37. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.025>.
- [25] Talairach J, Bancaud J, Szickla G, Bonis A, Geier S. New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotaxic methodology and therapeutic results. 1. Introduction and history. *Neurochirurgie* 1974;20:1–240.
- [26] Xia M, Wang J, He Y. BrainNet viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *PLoS One* 2013;8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068910>.
- [27] Moscovitch M, Nadel L, Winocur G, Gilboa A, Rosenbaum RS. The cognitive neuroscience of remote episodic, semantic and spatial memory. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16:179–90. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.013>.
- [28] Barbeau EJ, Pariente J, Felician O, Puel M. Visual recognition memory: a double anatomo-functional dissociation. *Hippocampus* 2011;21:929–34. <https://doi.org/10.1002/hipo.20848>.
- [29] Fell J, Fernández G, Lutz MT, Kockelmann E, Burr W, Schaller C, et al. Rhinal-hippocampal connectivity determines memory formation during sleep. *Brain* 2006;129:108–14. <https://doi.org/10.1093/brain/awh647>.
- [30] Hobson JA, Pace-Schott EF. The cognitive neuroscience of sleep: neuronal systems, consciousness and learning. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:679–93. <https://doi.org/10.1038/nrn915>.
- [31] De Gennaro L, Cipolli C, Cherubini A, Assogna F, Cacciari C, Marzano C, et al. Amygdala and hippocampus volumetry and diffusivity in relation to dreaming. *Hum Brain Mapp* 2011;32:1458–70. <https://doi.org/10.1002/hbm.21120>.
- [32] Bentes C, Costa J, Peralta R, Pires J, Sousa P, Paiva T. Dream recall frequency and content in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:2022–7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03290.x>.
- [33] Kerr NH, Foulkes D. Right hemispheric mediation of dream visualization: a case study. *Cortex* 1981;17:603–9.
- [34] Doricchi F, Violani C. Dream recall in brain-damaged patients: a contribution to the neuropsychology of dreaming through a review of the literature. In: John S, Antrobus MB, editors. The neuropsychology of sleep and dreaming. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1992. p. 99–129.
- [35] Stavitsky K, McNamara P, Ph D, Durso R, Harris E, Auerbach S, et al. Hallucinations, dreaming and frequent dozing in Parkinson's disease: impact of right-hemisphere neural networks. *Cogn Behav Neurol* 2009;21:143–9.
- [36] Benedetti F, Poletti S, Radaelli D, Ranieri R, Genduso V, Cavallotti S, et al. Right hemisphere neural activations in the recall of waking fantasies and of dreams. *J Sleep Res* 2015;24:576–82. <https://doi.org/10.1111/jsr.12299>.
- [37] Marzano C, Ferrara M, Mauro F, Moroni F, Gorgoni M, Tempesta D, et al. Recalling and forgetting dreams: theta and alpha oscillations during sleep predict subsequent dream recall. *J Neurosci* 2011;31:6674–83. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0412-11.2011>.
- [38] Tulving E. Organization of memory: quo vadis? In: Gazzaniga MS, editor. The cognitive neurosciences. Cambridge: MIT Press; 1995. p. 839–47.
- [39] Hobson JA. REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:803–13. <https://doi.org/10.1038/nrn2716>.
- [40] Nir Y, Tononi G. Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. *Trends Cogn Sci* 2010;14:88–100. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.12.001>.



## E. Etude n°3 : Déjà-vu and prescience in a case of severe episodic amnesia following bilateral hippocampal lesions

Jonathan Curot<sup>a,b</sup>, Jérémie Pariente<sup>a,c</sup>, Jean Michel Hupé<sup>b</sup>, Hélène Mirabel<sup>a</sup>, Emmanuel J. Barbeau<sup>b</sup>

*a – Unité de Neurologie Cognitive, Epilepsie, Pathologie du Mouvement, CHU de Toulouse, France*

*b – CerCo, Université de Toulouse Paul Sabatier & CNRS, UMR5549, Toulouse, France*

*c – TONIC, INSERM, U1214, Toulouse, France*

---

### **Valorisation**

- *Article soumis, en cours de correction avant resoumission (révisions majeures) pour la revue Memory*

---

### **Résumé**

#### **Contexte**

Plusieurs études traitant du déjà-vu ont systématiquement impliqué dans sa genèse la région périrhinale, une région située au-dessous et antérieure à l'hippocampe. Cette idée est renforcée par le fait que le déjà-vu correspond à une impression de familiarité erronée et que la familiarité semble dépendre largement de la région périrhinale chez les sujets sains. Dans ce contexte, le rôle de l'hippocampe est particulièrement flou, avec des données contradictoires dans la littérature : on ignore s'il joue un rôle dans l'émergence du déjà-vu.

#### **Méthode**

Nous rapportons le cas d'OHVR, une patiente épileptique d'intelligence normale souffrant d'une amnésie épisodique grave liée à des lésions bilatérales massives isolées de l'hippocampe. En revanche, la région périrhinale reste intacte structurellement et fonctionnellement sur les deux hémisphères. Cette patiente rapporte deux phénomènes expérientiels dissociés et qu'elle distingue spontanément : des expériences très fréquentes de déjà-vu et un autre phénomène associé à un sentiment de prescience. Elle a également développé de manière contemporaine à l'apparition de son épilepsie et de ces phénomènes expérientiels une forme de synesthésie en attribuant une valence affective aux nombres.

#### **Résultats et conclusions**

L'étude de ce cas confirme l'hypothèse selon laquelle la région périrhinale est une région centrale pour le déjà-vu. Elle suggère également que le déjà-vu peut se produire dans les cas d'amnésie épisodique avec des hippocampes massivement endommagés, ce qui est compatible avec l'hypothèse que la recollection ou l'hippocampe ne jouent aucun rôle dans le déjà-vu. Enfin il est l'une des rares descriptions offrant des indices sur un éventuel rôle spécifique des altérations hippocampiques au sein du lobe temporal médial pour l'émergence du sentiment de prescience dans certains phénomènes expérientiels.

# Déjà-vu and prescience (déjà-vécu?) in a case of severe episodic amnesia following bilateral hippocampal lesions

Jonathan Curot<sup>a,b</sup>, Jérémie Pariente<sup>a,c</sup>, Jean Michel Hupé<sup>b</sup>, Hélène Mirabel<sup>a</sup>,  
Emmanuel J. Barbeau<sup>b</sup>

*a – Department of Cognitive Neurology, Epileptology and Movement disorders, Toulouse University Hospital, France*

*b – CerCo, Université de Toulouse Paul Sabatier & CNRS, UMR5549, Toulouse, France*

*c – TONIC, INSERM, U1214, Toulouse, France*

## ABSTRACT

Several studies pertaining to déjà-vu have consistently involved the perirhinal region, a region located below and anterior to the hippocampus. This idea is strengthened by the fact that déjà-vu is an erroneous sense of familiarity and that familiarity appears to largely depend on the perirhinal region in healthy subjects. In this context, the role of the hippocampus is particularly unclear as it is unknown whether it plays any role at all in the genesis of déjà-vu. We report the case of OHVR, an epileptic patient with normal intelligence who suffers from severe episodic amnesia related to massive isolated bilateral damage to the hippocampus. In contrast, the perirhinal region is intact structurally and functionally. This patient reports frequent déjà-vu experience but also another experiential phenomenon with a prominent feeling of prescience. She clearly distinguishes both. She also developed a form of synesthesia by attributing affective valence to numbers. This study confirms, using a different methodology from previous reports, that the perirhinal region is as a core region for déjà-vu and suggests that déjà-vu can occur in amnesic cases with massively damaged hippocampi. It also gives clues about a potential influence of hippocampal alterations in prescience feeling.

## KEYWORDS

Déjà-vu, prescience, amnesia, recollection, familiarity, perirhinal cortex, hippocampus, episodic memory, recognition memory, synesthesia.

## ABBREVIATIONS

- PET: positron emission tomography
- MRI: magnetic resonance imagery
- IQ: Intellectual quotient



## INTRODUCTION

Déjà-vu is an erroneous sensation of familiarity for the present experience (Spatt, 2002). It should be distinguished from erroneous sensations of remembering or déjà-vécu (O'Connor, Lever & Moulin, 2010) or from involuntary retrieval of memories (Curot et al., 2017). These qualitatively different experiences could rely on functionally independent neural networks following dual process theories of memories (Illman et al., 2012). According to these theories, the hippocampus and related structures of the extended hippocampal system play a major role in recollection while the ventral pathway, most notably the perirhinal cortex and parahippocampal gyrus, plays a major role in familiarity (Aggleton & Brown, 1999; Yonelinas, 2002). In this context, Spatt (2002) speculated that déjà-vu could result from the independent activation of a familiarity response in the absence of retrieval, *i.e.*, an isolated dysfunction of the familiarity network.

At first sight, several studies appeared to confirm Spatt's general hypothesis. Déjà-vu could be induced more often after direct electrical stimulation of the rhinal region than of the hippocampus in a group of epileptic patients (Bartolomei et al., 2004). A specific involvement of the rhinal region in déjà-vu was suggested in a PET study of a similar group of patients (Guedj et al., 2010). These different studies point to the implication of the familiarity system in déjà-vu in that they suggest a critical role for the rhinal region in this experiential phenomenon.

However, inconsistent results have also been reported. If an involvement of the medial temporal lobes in the genesis of déjà-vu is no longer a subject of debate in epileptic patients (Halgren et al., 1978; Bancaud et al., 1994; Bartolomei et al., 2004; Vignal et al., 2007; Kovacs et al., 2009; Guedj et al., 2010), the precise role of subhippocampal structures, *i.e.* perirhinal vs entorhinal cortices, remain unclear. Déjà-vu has been more specifically associated with the entorhinal cortex (Bartolomei et al., 2004; Takeda et al., 2011), however it is the perirhinal cortex which is thought to be the critical structure for familiarity (Bowles et al., 2006). Moreover, the status of the hippocampus in déjà-vu remains debatable. Studies based on epileptic populations mostly included patients suffering from hippocampal sclerosis (Bartolomei et al., 2004; Vignal et al., 2007). In contrast, an intracerebral study demonstrated increased synchronization between the hippocampus and rhinal cortex during déjà-vu (Bartolomei et al., 2012), which seems to imply that a relative preservation of the integrity of the hippocampus is required. Martin et al. (2012) reported that epileptic patients experiencing déjà-vu at the onset of their seizure showed decreased familiarity associated with normal ( $p=0.07$ ) volume reduction of the rhinal region and a relative preservation of the hippocampus. Moreover, in a recent fMRI study, 32 patients with a mild form of temporal lobe epilepsy with déjà-vu (not linked to

hippocampal sclerosis) had increased gray matter volume of the left mesio-temporal region, involving the parahippocampal gyrus, the hippocampus and the calcarine regions, compared with 31 patients suffering from the same form of epilepsy without déjà-vu (Labate et al., 2015). In summary, there is an agreement for a role of the rhinal region in déjà-vu, even if this role remains to be clarified. In contrast, the role of the hippocampus in déjà-vu appears less clear. First, electrical stimulations of the hippocampus induce déjà-vu less often than stimulations of the perirhinal cortex. Second, no obvious relationship between déjà-vu and hippocampus volume could be shown.

We report here the unusual case of an epileptic patient, which may provide insight on this issue. OHVR suffered a disease in adolescence leading to severe bilateral hippocampal damage, bilateral temporal lobe epilepsy and episodic amnesia (which includes impaired recollection and topographic memory, but spared recognition). The parahippocampal region, in particular the perirhinal cortex, was preserved. Despite this pattern of severe hippocampal damage, she experienced frequent, weekly, déjà-vu. Interestingly, our patient also reported another distinct frequent subjective experience with a prominent feeling of prescience. Prescience is either related to, and sometimes confounded with, déjà-vu (Sadler & Rahey, 2004; Cleary & Claxton, 2018) or viewed as a distinguishing feature between déjà-vu and déjà-vécu, only the latter including such subjective feeling (Illman et al., 2012; Moulin, 2017). Thus, OHVR case could help progressing on our understanding of the role of the hippocampus in déjà-vu, as well as on the relationship between prescience, déjà-vu and déjà-vécu.

## **CASE REPORT**

### **Patient's medical history**

OHVR was 38 years old when we saw her. She was born in Belgium. She is now the mother of two boys, in good health and she lives with her family in the south of France. She had no medical background and had not taken any chronic medication until 1998, including the perinatal period. Her maternal grandmother suffered from epilepsy (unknown etiology) and had two brothers who possibly died following convulsion during infancy. No other relatives suffer from neurological or psychiatric disease. She is right handed. She wanted to become a nurse and integrated a nursing school in 1996.

Her first seizure occurred in 1997 when she was 17, in a context of family stress. She was perfectly aware of the first symptoms: a rising feeling of warmth from the epigastrium, a feeling of anguish, an intracranial sensation as if her “head would explode”, an inability to answer questions, an alteration of her perception of the environment, before loss of consciousness with tonic and clonic

movements. Although she does not remember it perfectly well, OHVR thinks that she started to experience frequent déjà-vu at the same time as her epilepsy started. Highly productive epilepsy quickly developed. The introduction of sodium valproate resulted in a relatively quiet period, with only a few seizures over 8 months. Seizure frequency increased at the end of 1998. Seizures remained refractory despite increased drug treatment (higher dose of sodium valproate and association with lamotrigine). They required several hospitalizations and were even complicated by interictal or periictal psychosis, which resolved with transient neuroleptic treatment (haloperidol). OHVR concomitantly developed anterograde memory difficulties, which became increasingly important.

Interictal epileptiform discharges (spikes and spikes-and-waves) over both temporal lobes were recorded using scalp EEG. These epileptic activities sometimes predominated over the right and sometimes over the left temporal lobe. Anterograde amnesia, seizures semiology, including déjà-vu, and bilateral temporal EEG interictal activities were highly suggestive of bilateral temporal epilepsy. Etiology remained unknown. The first seizures did not appear in an infectious context and were not accompanied by other extra-neurological symptoms. Limbic autoimmune encephalitis was suspected, but never documented or proven.

During the early 2000s, seizures probably remained frequent. She only kept sodium valproate as a treatment but this medication was stopped for an unknown reason. She failed her nursing studies because of her memory difficulties. Interestingly, she started to become aware of attributing systematic and often strong affective valence to numbers, as well as to associate them with specific images or persons. She concomitantly developed a strong interest in numbers and mathematics. This number - affective valence synesthesia was completely dissociated from seizures. She reported she had never been aware of experiencing synesthesia before, and that these synesthetic associations developed about 3 years after the onset of her epilepsy. She became aware of those after reading the memoir by Daniel Tammet, “Born on a Blue Day”, recognizing herself in the descriptions of his inner thoughts.

In 2010, when she was examined for the first time in France, she had no treatment. She still had short repeated seizures every day and severe amnesia. Seizure semiology included at the foreground a déjà-vu sensation or a strong prescience feeling, which we describe below. Loss of awareness was frequently associated with the seizures as reported by her relatives. The first MRI available in France, in 2011, revealed severe bilateral hippocampal sclerosis without any other lesions. Cerebrospinal fluid analyses were normal (cytology, isoelectric focalisation, glucose and protein level were normal; anti-LGI1, anti-CASPR2 and anti-NMDA receptors antibodies were not found in cerebrospinal fluid). Scalp EEG recorded bilateral interictal epileptiform discharges on anterior

temporal regions. Carbamazepine was introduced with a significant decrease of seizures as well as a decrease of déjà-vu and prescience feelings. It did not have any effect on synesthesia.

At present, she is still treated with low dose of carbamazepine. She shows very severe amnesia. She still has rare déjà-vu or prescience episodes, which are now isolated and not associated to the seizure aura. A 4 days video-EEG in 2014 did not reveal any seizure nor interictal activities. An MRI in 2014 did not show any evolution compared to 2011.

The patient gave her full consent for the transcription of her case and for publications of medical data.

### **Brain neuroimaging**

A structural brain MRI was performed on a 1.5 T GE MRI system (high resolution T2, FLAIR, 3D-T1, T1-weighted inversion recovery) and revealed severe bilateral isolated hippocampal atrophy, with loss of hippocampal digitations and hypersignals (Figures 1 A-B and 2). No volumetry of the hippocampus was performed. Surprisingly, and unusually given the severity of the hippocampal atrophy, amygdala volumes were normal bilaterally. Mammillary bodies, fornix and thalamus volumes also appeared normal. No other lesion or atrophy of other brain region could be noticed.

Positron emission tomography with 18-fluorodesoxy glucose showed hypometabolism in both medial temporal lobe regions (Figure 1 C-D). This hypometabolism was limited to the amygdala, the hippocampus and the entorhinal cortex bilaterally (note that it is notoriously difficult to interpret hypometabolism of the hippocampus). The hypometabolism was symmetric. The metabolism of the perirhinal cortex, temporal pole and other cortical or subcortical (caudate nucleus, thalamus, putamen and cerebellum) areas appeared in contrast normal.

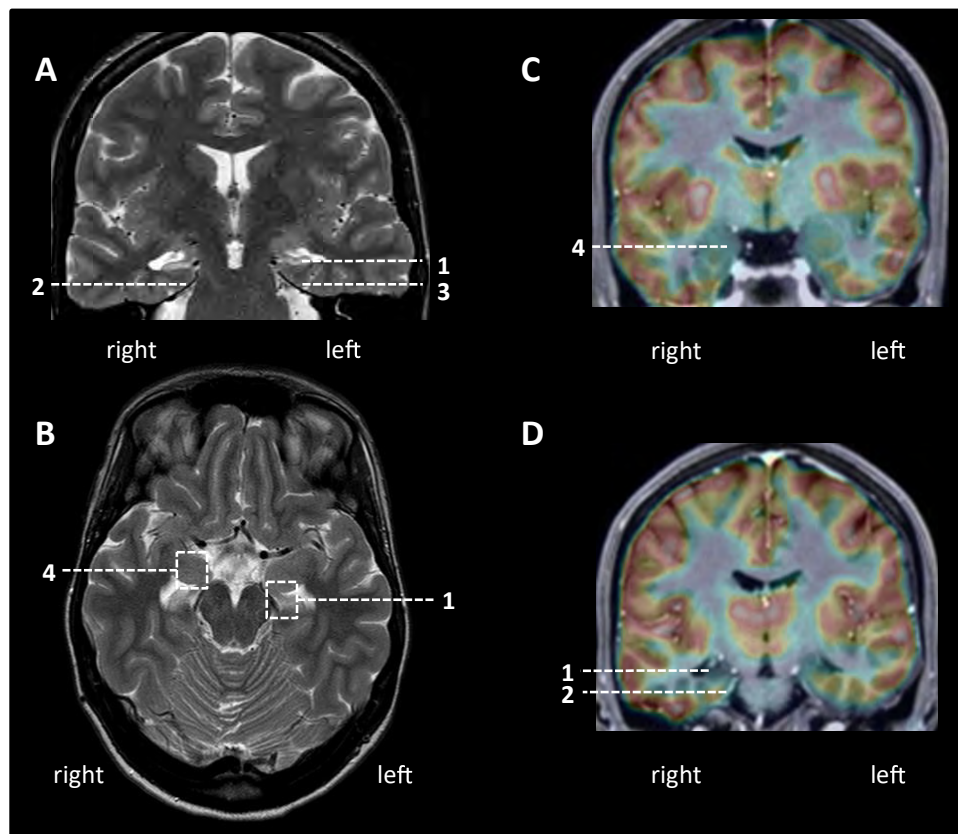
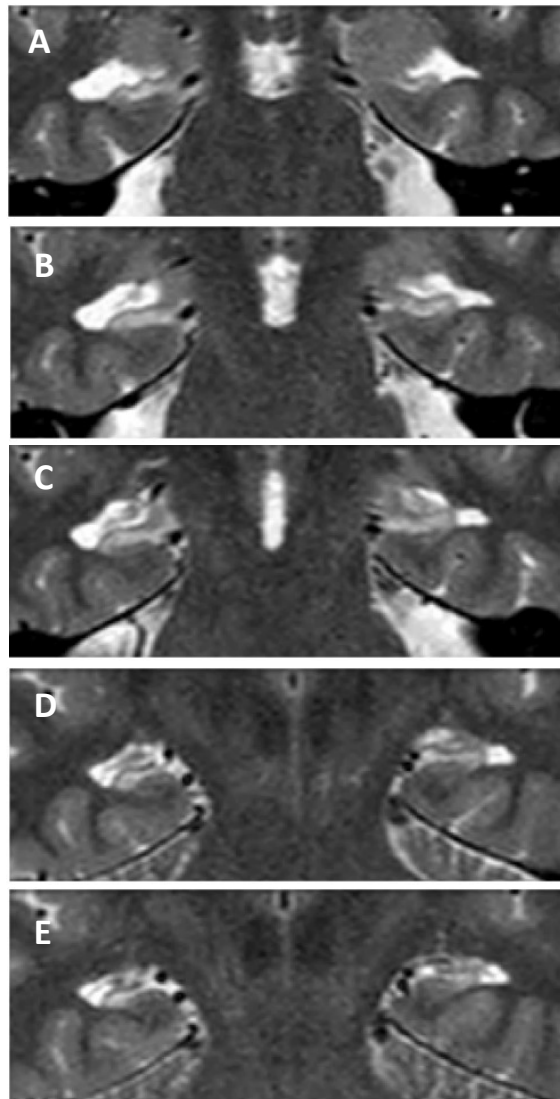


Figure 1: OHVR brain neuroimaging. A: Whole brain MRI in the coronal plane. B: : Whole brain MRI in the axial plane. C: Glucose PET scan superimposed on OHVR MRI at the level of the amygdala showing normal metabolism of the cortex including anterior subhippocampal structures such as the perirhinal cortex. D: Same as D at the level of the hippocampus. 1: hippocampus; 2: entorhinal cortex, 3: perirhinal cortex, 4: amygdala.



*Figure 2: Anterior (A) to posterior (E) coronal views of medial temporal lobe structures showing severe and isolated hippocampal atrophy bilaterally. Note anterior temporal horns enlargements as well as hypersignals.*

### **Neuropsychological assessment**

OHVR language was normal. She actually used a high level of language and was extremely eager to explain her experiences with many details. Executive functions were intact, with a high abstraction level and normal working memory (total IQ = 106 on the WAIS-IV; verbal comprehension = 112, perceptual reasoning = 104, processing speed = 102, working memory = 104, mean = 100, standard deviation = 15, details of the subtests in Table 1). Importantly, her performance on the Information subtest of the WAIS, a test of semantic knowledge, was normal (scaled score = 9, mean = 10, standard deviation = 3). Planification of the Taylor figure was good. The TMT scores were in the

normal range (TMT-B: 30 seconds, z-score: -0.42). Semantic verbal lexical fluency was normal: 28 words, z-score = +0.60).

Her memory profile was typical of an episodic amnesic syndrome. She was lost in time: *“When I say I don’t know the date of the day, it is not having the slightest idea of it.” “I often repeat what I have said, [...] as in the movie with Bill Murray or in the play, ‘Yesterday is another day’, where they always relive the same day.”* She showed severe topographic disorientation (for instance, she had great difficulties to reach the hospital alone and we had to pick her up at the railway station). Recollection was clearly deficient, with very low scores on immediate and delayed recall on the Logical Memory (immediate = 6, delayed = 1) and Family Pictures (immediate = 1, delayed = 1) subtests of the Wechsler Memory Scale IV (scaled scores, mean = 10, standard deviation = 3). In contrast, performance on verbal and visual recognition memory tests was largely preserved as she obtained a scaled score of 8 on the immediate and 11 on the delayed Face Recognition subtest of the Wechsler Memory Scale. She also underwent another recognition memory test, the doors subtest of the Doors & People test, to which she obtained scores of 12/12 on the easy (90% percentile) and 10/12 (75% percentile) on the difficult part of the subtest. On the recognition part of the Free and Cued Selective reminding test, a verbal memory test, she obtained a score of 47/48. In sum, OHVR presented with an episodic amnesic syndrome typical of lesions limited to the hippocampus: performance on context-rich and relational memory tests was severely impaired while performance on context-free memory tests such as semantic memory or recognition memory tests were largely preserved.

Verbal comprehension	Similarities	15
	Vocabulary	12
	Information	9
Perceptual reasoning	Block design	10
	Matrix reasoning	10
	Visual puzzles	12
Processing speed	Symbol-search	9
	Arithmetic	11
Working memory	Digit span	8
	Coding	12

*Table 1: OHVR’s results on the WAIS-IV intelligence scale – scaled scores (mean = 10, SD = 3)*

## Déjà-vu and prescience experiences

The Inventory for Déjà-Vu Experiences Assessment (IDEA, Sno et al., 1994) is a 23-item self-administered questionnaire containing a general section of nine questions and a qualitative section of fourteen questions. Originally in English, it has been validated in Japanese (Adachi et al., 2003) and Italian (Mumoli et al., 2017). We translated it in French and proposed it to OHVR in 2017. We used as a reference group the cohort reported in the Italian version of the IDEA in 542 healthy controls (232 men, 310 women, age: 40 +- 20 years). Although it is not a tool that is theoretically motivated and that some authors (Fortier & Moulin, 2015) have shown that there may be differences in how déjà vu is perceived between different countries, a strong point is that norms were readily available in a large group of subjects. All details of OHVR answers on the IDEA are reported in Annex 1.

OHVR reported experiencing déjà-vu weekly (only 0.9% of the reference group reported such frequency of occurrence), in various situations and frequently associated with the sensation that everything around was a little unreal (reference group: 0.4%). Her déjà-vu lasted a few seconds (reference group: 66.1%) and usually related to the total part of an experience or situation (reference group: 11.9%), although it usually started with a portion of the environment. She qualified déjà-vu as surprising and amazing (reference group: 57.0%). They compelled her to interrupt whatever she was doing (reference group: 25.1%). She could feel mentally fatigued, drowsy, gloomy or depressed during this short experience. She sometimes (a few times a year) also experienced a jamais-vu ("never seen") sensation (reference group: 11.8%).

However, she did not consider herself as a person with paranormal qualities (reference group: 81.9%). She did not think that déjà-vu had a supernatural explanation (reincarnation or paranormal qualities) or was linked to anxiety, concentration problems, unconscious memories or desire to escape from reality. Particularly interesting in her case, she also did not feel that the explanation for déjà-vu was linked to her poor memory.

An important point is that the patient spontaneously gave us a home video in which she described her symptoms, before any interview from our team, which limits our influence on her answers. We precisely analyzed the content of this video. In this video, she stated experiencing a frequent feeling of déjà-vu. These feelings have been less frequent since she started taking carbamazepine. She could describe her déjà-vu very well: *"I know that I'm not a medium but this feeling is there. Why? In reality, it is just a discrepancy between what I perceive, what I feel and what I retain. These sensations of déjà-vu are really very very strong."* She reported that déjà-vu for her was *"when a scene has already been experienced, it is just that the scene has already been lived."* She also emphasized that: *"The impression of déjà vu is that of a pure spectator. I know I have nothing to do*



*with it. On the contrary, I have the impression that the scene has already been played, that I was not there and that I was added to the scene. There is a detachment.” and also that: “It’s always about trivial things. It’s not when one is going to make a big statement or to announce a catastrophe.”*

Interestingly, OHVR also reported that she felt she could predict what was going to happen in the next few minutes very frequently (at least weekly) (reference group: 1.3%). In the video or spontaneous speech, it was not always clear whether she was talking about déjà-vu or prescience. We thus also analyzed the first interview about déjà-vu that we had with her. We provide the verbatim of this interview in Annex 2 in her native language (French) as there may be subtleties about how déjà-vu is conceptualized in French or English (Fortier & Moulin, 2015). When we asked her whether déjà-vu and prescience were the same for her, she emphasized that it was not *“No, it is not the same thing. These are two different sensations.” “In one sensation [prescience], I am an actor, in the other one [déjà-vu] just a spectator”*. Talking about prescience, she added that: *“It is as if I was influencing someone at the moment.” “It is for trivial things (scratching, raising one’s glasses, the way one is walking or putting one’s hand on the door handle). I feel I am the one who influences, who encourages, who accompanies these movements.” “This feeling is stronger, more frequent but shorter than déjà-vu. If déjà-vu lasts three seconds, this sensation [she does not know exactly how she can name it] lasts one second”*. In order to

When we asked her whether these sensations occurred concomitantly or separately, she replied that *“Sometimes they happen at the same time, sometimes not.”* but also that *“When both occurred concomitantly, déjà-vu is the first feeling”*. When we asked her whether antiepileptic medication had an impact on both phenomena, she replied positively. *“I miss both sensations... Déjà-vu was... something strange but wonderful. Being able to predict, it was strong and I felt like euphoric.”* In fact, she admitted that she sometimes stopped her medication herself to feel these sensations again.

## **Synesthesia**

About 3 years after the beginning of her epilepsy, OHVR also started to become aware of number - affective valence synesthesia, apparently dissociated from déjà-vu and prescience. We provide in Annex 3 the verbatim of the interview we made with her about her synesthesia. In her case, the inducers (stimuli generating additional unusual experiences) were numbers. Concurrents (internally produced synesthetic experiences) were positive or negative affective valences, often strong, as well as visual images or familiar persons. Though this kind of synesthesia is not well described nor studied in the synesthesia literature under this name, it corresponds to the definition of additional,

involuntary, arbitrary and idiosyncratic associations (Hupé, Bordier & Dojat, 2012; Simner, 2012; Chun & Hupé, 2016). Following Sobczak-Edmans, & Sagiv, (2013), these associations may be considered as a variant of grapheme-personification synesthesia, one of the most frequent synesthetic type (Chun & Hupé, 2013). Indeed, Sobczak-Edmans and Sagiv report that Calkins had already observed in 1895 that emotional associations with numbers were frequent, since “synesthetes not only attribute personalities to graphemes, but also tend to like or dislike them”. This phenomenon certainly relates to the arbitrary attribution of valence to everyday objects, or “micro-valence” (Lebrecht et al. 2012).

We assessed synesthesia by test-retest reliability (Baron-Cohen, Wyke & Binnie, 1987) across two separate sessions 6 hours apart. Interestingly, the patient did not remember the first testing period because of her severe amnesia (she had forgotten the context and details of the morning). Her answers were the same for the two tests (examples in Table 2). Pairings of inducers and concurrents were specific (*i.e.*, a particular stimulus consistently triggered the same synesthetic association). OHVR also reported that, once, she had written down and circled all the numbers from 1 to 500 that she liked. She was surprised to notice afterwards that 80% of those were prime numbers, and that she never disliked prime numbers. This interest in prime numbers is certainly one of the reasons why she identified with Daniel Tammet, in addition to his childhood experience of temporal lobe epilepsy.

Digit	Association
2	Pleasant feeling. <i>“I like it. It makes me think about my husband. However I usually don’t like even numbers, this one is an exception and I like it for another reason”.</i>
4	Discomfort, unpleasant sensation. <i>“I don’t like it. It makes me think about a member of my family I don’t like.”</i>
7	Well-being, pleasant feeling.
8	Discomfort, unpleasant sensation. <i>“I don’t like it. For me it’s black, it’s negative, it makes me feel uncomfortable, I think about a swarm with lots of insects.”</i>

*Table 2: OHVR synesthesia. Examples of number-affective valence associations.*

## DISCUSSION

This case study is the first to our knowledge to report déjà-vu experience in a patient with severe episodic amnesia and massive isolated hippocampal atrophy. Moreover, our patient also reported unusually frequent feelings of prescience as well as synesthesia.

### Two types subjective experiences

In one of the most recent and exhaustive review about déjà experiences in epilepsy, Illman et al. (2012) suggested that inconsistencies about déjà-experiences stem from a problem of definition. These authors distinguished in particular déjà-vu, an inappropriate sense of familiarity, from déjà-vécu, an erroneous sensation of recollecting contextual information. These qualitatively different phenomenological experiences would rely on functionally independent neural substrates: déjà-vu - a “pure” familiarity experience - relying on a network of brain structures processing familiarity, including most notably the perirhinal cortex, and déjà-vécu - a “recollective” experience - relying on a network centered on the hippocampus (Illman et al., 2012). OHVR could clearly differentiate between two types of subjective phenomena: one without prescience that appears to match déjà-vu definition and another one associated with prescience. One question is whether this latter experience is related to déjà-vécu or not. In the following we discuss these two types of experience in OHVR along with their possible neural correlate.

### Déjà-vu in OHVR

OHVR clearly reported the frequent occurrence of “pure” déjà-vu without any prescience. She spontaneously insisted on the idea that in this case she was a “spectator” which matches Illman et al (2012) ideas about déjà-vu. She also firmly differentiated it from the other type of her experiential phenomena. Whether OHVR experiences déjà-vu of a similar type to that experienced by healthy subjects may be a matter of discussion. A study compared déjà-vu in epileptic patients and healthy subjects (Warren-Gash & Zeman, 2014) and arrived at the conclusion that déjà-vu was qualitatively similar but that it was also associated in epileptic patients with distinct features, including derealisation. OHVR déjà-vu seems to fit well with this report. She was aware that her sense of familiarity was inappropriate (Illman et al., 2012; Brázdil et al., 2012). Consistent with previous descriptions from O’Connor and Moulin (2008) and Martin et al. (2015), our patient explicitly reported

that her inappropriate sense of familiarity could start initially with specific objects (*e.g.*, “glasses” or “a pen”) and secondarily and quickly expanded to the entire situation and environment. Her déjà-vu lasted a few seconds as in control subjects. However, the feeling of derealisation associated with her déjà-vu was more pronounced than for control subjects.

What makes OHVR unusual is that she suffers from severe episodic amnesia due to massive and isolated bilateral lesions of the hippocampus. Despite no specific experimental tasks evaluating the processes underlying recognition memory such as recollection and familiarity, OHVR’s case is typical of an episodic amnesia: performance on context-rich and relational memory tests was severely impaired, both clinically and on neuropsychological tests, and using both verbal and visual material (standard score on both the Logical Memory and the Family Picture subtests delayed recall: 1). Such result matches the finding that OHVR’s hippocampi were severely damaged. In contrast, performance on context-free memory tests such as semantic memory (standard score on the Information subtest: 9) or recognition memory tests where performance can rely on familiarity (Face recognition subtest or Doors recognition) were largely preserved. Context-free largely depends on anterior subhippocampal structures (Vargha-Khadem et al., 1997; Barbeau et al., 2011; Jonin et al, in press), which appeared preserved in OHVR both structurally (MRI) and functionally (PET). This case report thus suggests that déjà-vu can occur in the absence of recollection and functional hippocampus and appears to match Spatt (2002) and Illman et al. (2012) hypothesis that déjà-vu depends on the activation of a neocortical familiarity system. It also fits well with and confirms using an alternative methodology the different studies that have consistently identified the perirhinal region as a core region in déjà-vu (Bartolomei et al., 2004; Guedj et al., 2010).

At first sight, OHVR case seems to suggest that recollection or the hippocampus don’t play any role in déjà-vu. Following this hypothesis, it would be a dysfunction of the perirhinal region / familiarity system that would induce déjà-vu, possibly in relation to epileptic activities in this region. An alternative hypothesis, however, is that it is a dysfunction *between* the perirhinal region and the hippocampus that may be at the origin of déjà-vu. Although OHVR hippocampi were by usual standards massively damaged, the possibility must be considered that some neuronal activity remains this structure, enough to trigger erroneous signals that are misinterpreted in the perirhinal region. Interestingly, OHVR reports frequent déjà-vu while her hippocampi were massively and bilaterally damaged. A hypothesis stemming from this finding is that the more important the atrophy of the hippocampi is, the more déjà-vu there could be. However, this specific hypothesis needs to be tested in future studies in epileptic patients, which would help making progress about the role, or not, of the hippocampus in déjà-vu.

## A subjective experience with a prominent feeling of prescience

Our patient also frequently experienced a second type of subjective phenomenon with a prominent feeling that she describes as if she could predict the future. Her subjective feeling matches the definition of prescience or premonition, the knowledge of events before they happen. Up to now, only 4 cases of prescience have been described and studied in details (Sadler & Rahey, 2004). These authors found this phenomenon in only 3 of 927 epileptic patients. Prescience in experiential phenomena therefore seems rare but may have been underestimated because of a lack of detailed analyses of patients' reports. A first question is whether this phenomenon is distinct or in the continuity of the *déjà-vu* she reported.

OHVR spontaneously insisted on a distinction between her "*déjà-vu*" and this other feeling she could not name precisely (she sometimes named it "prediction", sometimes "support"). To the question: "Are they two different phenomena for you?" she answered: "yes". She never used the terms *déjà-vu* or *déjà-vécu* words to describe this phenomenon. To the question: "Are they concomitant or not necessarily linked?", she responded: "Sometimes, but not necessarily". Sadler and Rahey (2004) asserted that prescience must be distinguished from *déjà-vu*, since the 4 patients they described could clearly make a distinction between the two phenomena. One of their patients had unknown etiology and two had bitemporal interictal spikes (for one bilateral temporal seizures were recorded and only right discharges gave prescience, for the two others no seizures were recorded). These authors also quoted a fourth case reported by Gloor et al. (1982), who had bitemporal epilepsy and had prescience as a feature of right temporal (but not left) seizures. Our patient has similar anatomical characteristics (bitemporal epilepsy of unknown origin).

However, OHVR case also supports the idea of a proximity between *déjà-vu* and prescience as both coincided chronologically with the development of anterograde amnesia and hippocampal dysfunction. This seems to fit data from healthy subjects as about 16% of them report feelings of prescience at least once a year while having a feeling of *déjà-vu*. Another 17% also know about this feeling in association with *déjà-vu* (Mumoli et al., 2017). Two perspectives about this proximity between *déjà-vu* and prescience are proposed in the literature:

- (i) *Déjà-vu* is not dissociable from prescience. Experimental evidence following recreation of a *déjà-vu* sensation in a virtual environment task suggested that *déjà-vu* could be related to an illusion of prediction (Cleary & Claxton, 2018). Interestingly, OHVR, despite making a clear distinction between both phenomena also acknowledged that the phenomenon with prescience could occur sometimes with pure *déjà-vu*, but it was always *after* *déjà-vu*, which could be at first sight an evidence for dynamics between these two experiential

phenomena. However, if the *déjà-vu* was clearly mixed with prescience, one could logically propose that if familiarity is experienced first and if this feeling persists over a few seconds, it could lead to the feeling that the future could be (or should be) predicted. Thus, *déjà-vu* with prescience would be more intense and last longer.

- (ii) However, other theoretical conceptions integrate prescience as a feature that helps to separate two *déjà*-experiences, *déjà-vu* and *déjà-vécu*: *déjà-vu* would be devoid of any prescience feeling whereas *déjà-vécu* would integrate it in association with emotions, source or context content. Prescience would thus resonate with a mental time travel feeling, in this case in the future (Illman et al., 2012). OHVR premonition feelings indeed featured some aspects of *déjà-vécu*. For example, she spontaneously emphasized that she was an “actor” during prescience (while being a “spectator” during her *déjà-vu*). This agency component is a feature of autonoetic consciousness during recollection (Desgranges et al., 2003; Metcalfe & Son, 2012; E. Tulving, 1985). She also clearly experiences an erroneous sensation of time, which is absent of her *déjà-vu* experiences. However, and inconsistently with Illman’s *déjà-vécu* definition, she never related this experience to a “prior experience”.

In sum, OHVR clearly makes the difference between two different types of experiential phenomena, *déjà-vu*, and a second one, which resembles *déjà-vécu*. This distinction reinforces the hypothesis that *déjà-vu* and *déjà-vécu* may be two, qualitatively different, entities (Illman et al., 2012) although one cannot exclude that both are on the same continuum.

During the transient phenomena associated with prescience, she experienced an erroneous relation to time, giving her a brief impression of foreseeing the future. The hippocampus, a structure severely impaired in her case, could support such a symptomatology and an erroneous temporal arrangement of the sequence of events. Projection into the future is an inseparable mechanism of episodic memory (Addis & Schacter, 2012). The recovery of an episodic autobiographical memory involves a mental travel back to the past, but the individual also becomes aware of his or her own identity in the future (E. Tulving, Voi, Routh, & Loftus, 1983; Endel Tulving, 2002, 2005). Tulving (1985) and Klein (2002) have shown that amnesic patients may have difficulty imagining the future. Hassabis et al. (2007) in a functional MRI study, demonstrate that the construction of new scenes involves a network comprising the hippocampus, the parahippocampal gyrus, the retrosplenial cortex and the posterior parietal cortex. The same brain regions are thus activated when patients think of past or future events (Addis, Moscovitch, & McAndrews, 2007; Okuda et al., 2003). The episodic system would thus contribute significantly to imagining the future (Addis et al., 2007). Addis and Schacter (2012) propose that 3 processes would be particularly dependent on the hippocampus: (1) allowing

access to details stored in memory to develop new scenarios, (2) combining these different details in a spatio-temporal context (3) encoding simulation of a future project in memory so that it can influence future behaviors (Addis & Schacter, 2012). In addition, "time cells" that encode different successive moments of an experiment and recognize the time intervals between each episode have been discovered in the hippocampus (Eichenbaum, 2013; MacDonald, Lepage, Eden, & Eichenbaum, 2011). The hippocampus would thus be an essential structure for learning sequences of events, allowing the brain to distinguish memories for conceptually similar but temporally distinct episodes, but also to associate temporally contiguous representations linked to independent experiments (Ranganath & Hsieh, 2016). In their model, Ranganath and Hsieh consider that the perirhinal cortex first analyzes the semantic and visual features of the current object, the parahippocampal cortex represents preferentially the position of the current object in a sequence of successive events. From these perirhinal and parahippocampal entries, the hippocampus would form a contextual specific representation of each object in relation to the past and future events.

In view of the roles supported by the hippocampus in the projection in the future and the temporal organization of memory representations, we hypothesize that prescience is directly related to hippocampal dysfunction, in parallel with preservation of subhippocampal structures.

### **Acquired synesthesia in OHVR?**

In our patient, her disease (of unknown etiology) was also associated about three years after onset with the awareness of synesthesia and its practice, so to speak, together with a strong interest for numbers. For example, she reported that she developed the habit of counting all the time until she reached a number she liked and thus experienced a pleasurable emotion. Synesthetic associations are thought to be acquired most of the time during childhood and they may constitute a variant of childhood memories (Witthoft and Winaver, 2013). This so-called developmental synesthesia is a particularity of the subjective experience, considered as non-pathological and shared by only a fraction of the population. Its estimated prevalence varies widely depending on definition and criteria, from a few to tens of percent (Simner et al., 2006; Chun & Hupé, 2013; Simner & Carmichael, 2015; Rouw & Scholte, 2016; Watson et al., 2017). Many synesthetes become aware of their particularity only late in their life, when learning about the phenomenon or when starting to pay special attention to their inner life. This could have been the case of our patient, her attribution of affective valence to numbers having been kept at the sub-conscious level until then. However, most synesthetes report that they experienced their synesthetic associations 'as far as they can remember', even when acknowledging that they had not been conscious of those. Our patient clearly reported not having any synesthetic

experience before her epileptic episodes, suggesting a causal link, but of course, her memory difficulties may also have prevented her to remember clearly enough her childhood.

Acquired synesthesia in adults is rare and has been reported in very different contexts: following psychotropic and drug ingestion (Sinke et al., 2012; Brogaard, 2013; Luke & Terhune, 2013), migraine (Podoll & Robinson, 2002; Alstadhaug & Benjaminsen, 2010), after neuropathology involving the optic nerve and/or chiasm (Afra et al., 2009) or blindness (Niccolai et al., 2012; Armel & Ramachandran, 1999), after a head injury (but without visible lesions on MRI) (Brogaard, Vanni & Silvanto, 2013) or a thalamic stroke (Ro et al., 2007; Schweizer et al. 2013). In most cases, no focal brain lesion could be identified and the diversity of the cases makes a common neurological substrate unlikely. In addition, acquired variants of synesthesia seem to be qualitatively different from developmental synesthesia, involving mostly low-level sensory triggers rather than learned symbols as observed for our patient and as predominant in developmental synesthesia (Ward, 2013).

No epidemiological study has tested so far whether there was a higher prevalence of synesthetes in epileptic patients. Similarly, no case of acquired synesthesia has been reported after hippocampal lesions, nor formally associated to *déjà-vu*. The neural correlates of developmental synesthesia have not been identified yet (Hupé & Dojat, 2015), providing no clue about the possible implication or not of the hippocampus and parahippocampic regions. Whether there is any causal link in our patient between hippocampal atrophy and the appearance of synesthesia remains therefore an open question. The growing attention of OHVR towards the affective valence and personifications of numbers could be part of a compensatory cognitive strategy. An alternative, speculative, explanation could be suggested, however, by the strikingly preserved amygdala volume in OHVR, despite the bilateral loss of hippocampi. The implication of amygdala in emotions and valence could suggest that a functional network has been released from normal inhibition (see Green & Patterson, 2009 for an example of system release, although not involving synesthesia), reactivating long forgotten childhood associations of numbers with affective valence.

## CONCLUSION

Our report suggests that the perirhinal region plays a critical role in *déjà-vu*. It also suggests that *déjà-vu* can occur in patients with severe memory impairment and massive hippocampal damage. However, it does not entirely solve the issue of whether some relation between the perirhinal region and the hippocampus is necessary for *déjà-vu* to occur as some reports suggest (Bartolomei et al.,



2012). OVHR experienced what she thought were two distinct phenomena, one related to déjà-vu, the second resembling déjà-vécu, supporting the idea that the two should be distinguished. Whether these depend on the dysfunction of different brain areas, or are related to a continuum remains to be investigated.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors are indebted to OHVR for her dedicated participation to this case report.

## REFERENCES

- Adachi, N., Adachi, T., Kimura, M., Akanuma, N., Takekawa, Y., & Kato, M. (2003). Demographic and psychological features of déjà vu experiences in a nonclinical Japanese population. *The Journal of nervous and mental disease*, 191(4), 242-247.
- Addis, D. R., Moscovitch, M., & McAndrews, M. P. (2007). Consequences of hippocampal damage across the autobiographical memory network in left temporal lobe epilepsy. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 9), 2327–2342. <https://doi.org/10.1093/brain/awm166>
- Addis, D. R., & Schacter, D. L. (2012). The hippocampus and imagining the future: where do we stand? *Frontiers in Human Neuroscience*, 5(January), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00173>
- Afra, P., Funke, M., & Matsuo, F. (2009). Acquired auditory-visual synesthesia: A window to early cross-modal sensory interactions. *Psychology research and behavior management*, 2, 31.
- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences*, 22, 425–444.
- Alstadhaug, K. B., & Benjaminsen, E. (2010). Synesthesia and migraine: case report. *BMC neurology*, 10(1), 121.
- Armel, K. C., & Ramachandran, V. S. (1999). Acquired synesthesia in retinitis pigmentosa. *Neurocase*, 5(4), 293-296.
- Bancaud, J., Brunet-Bourgin, F., Chauvel, P., & Halgren, E. (1994). Anatomical origin of déjà vu and vivid “memories” in human temporal lobe epilepsy. *Brain*, 117 ( Pt 1, 71–90. doi: 10.1093/brain/117.1.71
- Barbeau, E. J., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., Ceccaldi, M., & Poncet, M. (2005). Preserved visual recognition memory in an amnesic patient with hippocampal lesions. *Hippocampus*, 15(5), 587-596.
- Barbeau, E. J., Pariente, J., Felician, O., & Puel, M. (2011). Visual recognition memory: A double anatomo-functional dissociation. *Hippocampus*, 21(9), 929-934.
- Baron-Cohen, S., Wyke, M. A., & Binnie, C. (1987). Hearing words and seeing colours: an experimental investigation of a case of synaesthesia. *Perception*, 16(6), 761-767.
- Bartolomei, F., Barbeau, E., Gavaret, M., Guye, M., McGonigal, A., Régis, J., & Chauvel, P. (2004). Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and reminiscence of memories. *Neurology*, 63(5), 858-864.
- Bartolomei, F., Barbeau, E. J., Nguyen, T., McGonigal, A., Régis, J., Chauvel, P., & Wendling, F. (2012). Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu. *Clinical Neurophysiology*, 123(3), 489–95. doi: 10.1016/j.clinph.2011.08.012
- Brázdil, M., Mareček, R., Urbánek, T., Kašpárek, T., Mikl, M., Rektor, I., & Zeman, A. (2012). Unveiling the mystery of déjà vu: The structural anatomy of déjà vu. *Cortex*, 48(9), 1240–1243. doi: 10.1016/j.cortex.2012.03.004
- Brogaard, B., Vanni, S., & Silvanto, J. (2013). Seeing mathematics: Perceptual experience and brain activity in acquired synesthesia. *Neurocase*, 19(6), 566–575. doi: 10.1080/13554794.2012.701646
- Brogaard, B. (2013). Serotonergic hyperactivity as a potential factor in developmental, acquired and drug-induced synesthesia. *Front. Hum. Neurosci.* 7:657. doi: 10.3389/fnhum.2013.00657
- Brown, A. S. (2004). *The déjà vu experience*. New York: Psychology Press.
- Chun, C. A., & Hupé, J. M. (2013). Mirror-touch and ticker tape experiences in synesthesia. *Frontiers in psychology*, 4, 776. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00776
- Chun, C. A., & Hupé, J. M. (2016). Are synesthetes exceptional beyond their synesthetic associations? A systematic comparison of creativity, personality, cognition, and mental imagery in synesthetes and controls. *British Journal of Psychology*, 107, 397–418. doi: 10.1111/bjop.12146
- Cleary, A. M., & Claxton, A. B. (2018). Déjà Vu: An Illusion of Prediction. *Psychological Science*, 29(4), 635–644. <https://doi.org/10.1177/0956797617743018>
- Curot, J., Busigny, T., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J. P., Maillard, L., ... Barbeau, E. J. (2017). Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 78(April), 161–177. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.018

- Desgranges, Â., Belliard, S., Matuszewski, V., Laleve, C., Piolino, P., Sayette, V. D. La, ... Rene, Â. (2003). Autobiographical memory and auto-noetic consciousness : triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awg222>
- Eichenbaum, H. (2013). Memory on time. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(2), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.12.007>
- Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L. F., Andermann, F., & Horowitz, S. (1982). The role of the limbic system in experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. *Annals of neurology*, 12(2), 129-144.
- Green, H. A. C., & Patterson, K. (2009). Jigsaws-a preserved ability in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 47(2), 569-576. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.015
- Guedj, E., Aubert, S., McGonigal, A., Mundler, O., & Bartolomei, F. (2010). Déjà-vu in temporal lobe epilepsy: Metabolic pattern of cortical involvement in patients with normal brain MRI. *Neuropsychologia*, 48(7), 2174–2181. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.04.009
- Halgren, E., Walter, R. D., Cherlow, D. G., & Crandall, P. H. (1978). Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain : A Journal of Neurology*, 101(1), 83–117.
- Hupé, J. M., Bordier, C., & Dojat, M. (2012). The neural bases of grapheme-color synesthesia are not localized in real color sensitive areas. *Cerebral Cortex*, 22, 1622:1633. doi: 10.1093/cercor/bhr236q
- Hupé, J. M., & Dojat, M. (2015). A critical review of the neuroimaging literature on synesthesia. *Front. Hum. Neurosci*, 9, 103. doi: 10.3389/fnhum.2015.00103
- Ilman, N. a., Butler, C. R., Souchay, C., & Moulin, C. J. a. (2012). Déjà Experiences in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012, 1–15. doi: 10.1155/2012/539567
- Klein, S. B., Loftus, J., & Kihlstrom, J. F. (2002). Memory and temporal experience: The effects of episodic memory loss on an amnesic patient's ability to remember the past and imagine the future. *Social Cognition*, 20(5), 353-379.
- Kovacs, N., Auer, T., Balas, I., Karadi, K., Zambo, K., Schwarcz, A., ... Janszky, J. (2009). Neuroimaging and cognitive changes during déjà vu. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 14(1), 190–6. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.08.017
- Labate, A., Cerasa, A., Mumoli, L., Ferlazzo, E., Aguglia, U., Quattrone, A., & Gambardella, A. (2015). Neuro-anatomical differences among epileptic and non-epileptic déjà-vu. *Cortex*, 64, 1–7. doi: 10.1016/j.cortex.2014.09.020
- Lacot, E., Vautier, S., Köhler, S., Pariente, J., Martin, C. B., Puel, M., ... & Barbeau, E. J. (2017). Familiarity and recollection vs representational models of medial temporal lobe structures: A single-case study. *Neuropsychologia*, 104, 76-91
- Lebrecht S, Bar M, Barrett LF and Tarr MJ (2012) Micro-valences: perceiving affective valence in every-day objects. *Front. Psychology* 3 :107. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00107
- Luke, D. P., & Terhune, D. B. (2013). The induction of synaesthesia with chemical agents: a systematic review. *Frontiers in psychology*, 4.
- MacDonald, C. J., Lepage, K. Q., Eden, U. T., & Eichenbaum, H. (2011). Hippocampal “time cells” bridge the gap in memory for discontinuous events. *Neuron*, 71(4), 737–749. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.07.012>
- Martin, C. B., Mirsattari, S. M., Pruessner, J. C., Pietrantonio, S., Burneo, J. G., Hayman-Abello, B., & Köhler, S. (2012). Déjà vu in unilateral temporal-lobe epilepsy is associated with selective familiarity impairments on experimental tasks of recognition memory. *Neuropsychologia*, 50(13), 2981–2991. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.030
- Metcalf, J., & Son, L. K. (2012). Auto-noetic Metacognition, 289–301.
- Moulin, C. J. A. (2013). Disordered recognition memory: recollective confabulation. *cortex*, 49(6), 1541-1552.
- Moulin, C. J. A. (2018). *The cognitive neuropsychology of déjà vu*. Oxford:Routledge.
- Mumoli, L., Tripepi, G., Aguglia, U., Augimeri, A., Baggetta, R., Bisulli, F., ... Labate, A. (2017). Validation Study of Italian Version of Inventory for Deja Vu Experiences Assessment (I-IDEA): A Screening Tool to Detect Deja Vu Phenomenon in Italian Healthy Individuals. *Behavioral Sciences (Basel, Switzerland)*, 7(3), 1–11. doi: 10.3390/bs7030050
- Niccolai, V., van Leeuwen, T. M., Blakemore, C., & Stoerig, P. (2012). Synaesthetic perception of colour and visual space in a blind subject: an fMRI case study. *Consciousness and cognition*, 21(2), 889-899.

- O'Connor, A. R., & Moulin, C. J. (2008). The persistence of erroneous familiarity in an epileptic male: Challenging perceptual theories of déjà vu activation. *Brain and Cognition*, 68(2), 144-147.
- O'Connor, A. R., Lever, C., & Moulin, C. J. A. (2010). Novel insights into false recollection: A model of déjà vécu. *Cognitive Neuropsychiatry*, 15(1-3), 118-144. doi:10.1080/13546800903113071
- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Tanji, K., Suzuki, K., ... Yamadori, A. (2003). Thinking of the future and past: The roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *NeuroImage*, 19(4), 1369-1380. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00179-4](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00179-4)
- Podoll, K., & Robinson, D. (2002). Auditory-visual synaesthesia in a patient with basilar migraine. *Journal of neurology*, 249(4), 476-477.
- Ro, T., Farne, A., Johnson, R. M., Wedeen, V., Chu, Z., Wang, Z. J., et al. (2007). Feeling sounds after a thalamic lesion. *Ann. Neurol.* 62, 433-441. doi: 10.1002/ana.21219
- Rouw, R., & Scholte, H. S. (2016). Personality and cognitive profiles of a general synesthetic trait. *Neuropsychologia*, 88, 35-48. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.01.006
- Sadler, R. M., & Rahey, S. (2004). Prescience as an aura of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 45(8), 982-984. doi: 10.1111/j.0013-9580.2004.68603.x
- Schweizer TA, Li Z, Fischer CE, Alexander MP, Smith SD, Graham SJ, Fornazarri L. (2013). From the thalamus with love: a rare window into the locus of emotional synesthesia. *Neurology* 81(5):509-10. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d86cc
- Simner, J. (2012). Defining synaesthesia. *British Journal of Psychology*, 103(1), 1-15.
- Simner, J., & Carmichael, D. A. (2015). Is synaesthesia a dominantly female trait? *Cognitive Neuroscience*, 6(2-3), 68-76. doi: 10.1080/17588928.2015.1019441
- Simner, J., Mulvenna, C., Sagiv, N., Tsakanikos, E., Witherby, S. A., Fraser, C., Scott, K., & Ward, J. (2006). Synaesthesia: The prevalence of atypical cross-modal experiences. *Perception*, 35(8), 1024-1033. doi: 10.1068/p5469
- Sinke, C., Halpern, J. H., Zedler, M., Neufeld, J., Emrich, H. M., & Passie, T. (2012). Genuine and drug-induced synesthesia: a comparison. *Consciousness and cognition*, 21(3), 1419-1434.
- Sno, H. N., Schalken, H. F., De Onghe, F., & Koeter, M. W. (1994). The Inventory for Déjà vu Experiences Assessment: Development, utility, reliability, and validity. *The Journal of nervous and mental disease*, 182(1), 27-33.
- Sno, H. N. (2000). Déjà vu and jamais vu. In G.E. Berrios & J.R. Hoges (Eds.), *Memory disorders in psychiatric practice*, (pp. 338-347). Cambridge: Cambridge University Press.
- Sobczak-Edmans, M., & Sagiv, N. (2013). Synesthetic Personification: The social world of graphemes. In J. Simner & E. Hubbard (Eds.), *Oxford Handbook of Synesthesia* (pp. 222-238).
- Spatt, J. (2002). Déjà vu: Possible parahippocampal mechanisms. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(1), 6-10
- Takeda, Y., Kurita, T., Sakurai, K., Shiga, T., Tamaki, N., & Koyama, T. (2011). Persistent déjà vu associated with hyperperfusion in the entorhinal cortex. *Epilepsy and Behavior*, 21(2), 196-199. doi: 10.1016/j.yebeh.2011.03.031
- Tammet, D. (2007). *Born on a blue day: Inside the extraordinary mind of an autistic savant*. Simon and Schuster.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Canadian Psychology*, 26(1), 1-12. <https://doi.org/10.1037/h0080017>
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 1-25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Tulving, E. (2005). Episodic memory and autonoesis: Uniquely human. The missing link in cognition: Origins of self-reflective consciousness, 3-56.
- Tulving, E., Voi, M. E. L., Routh, D. A., & Loftus, E. (1983). Ecphoric Processes in Episodic Memory [and Discussion]. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 302(1110), 361-371. <https://doi.org/10.1098/rstb.1983.0060>
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D. G., Watkins, K. E., Connelly, A., Van Paesschen, W., & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277(5324), 376-380.

Vignal, J.-P., Maillard, L., McGonigal, A., & Chauvel, P. (2007). The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures. *Brain : A Journal of Neurology*, 130(Pt 1), 88–99. doi: 10.1093/brain/awl329

Voskuil, P. H. (2013). Van Gogh's disease in the light of his correspondence. In *Literary Medicine: Brain Disease and Doctors in Novels, Theater, and Film* (Vol. 31, pp. 116-125). Karger Publishers.

Ward, J. (2013). Synesthesia. *Annu Rev Psychol*, 64, 49–75. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143840

Warren-Gash, C., & Zeman, A. (2014). Is there anything distinctive about epileptic déjà vu?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85(2), 143-147.

Watson, M. R., Chromy, J., Crawford, L., Eagleman, D. M., Enns, J. T., & Akins, K. A. (2017). The prevalence of synaesthesia depends on early language learning. *Consciousness and Cognition*, 48, 212-231. doi: 10.1016/j.concog.2016.12.004

Witthoft, N., & Winawer, J. (2013). Learning, memory, and synesthesia. *Psychological Science*, 24(3), 258-265. doi: 10.1177/0956797612452573

## **ANNEX 1: OHVR results on the Inventory for Deja Vu Experiences Assessment.**

Frequency of occurrence in brackets are from the healthy reference group reported in Mumoli et al. (2017). OHVR crossed out some of the responses of question 2.1 herself.

### **IDEA TEST 1st Part**

**1- Have you ever had the feeling of having experienced a sensation or situation before in exactly the same way when in fact you are experiencing it for the first time?**

☐ Yes, more frequently (at least weekly) [0.9%]

**2- Have you ever had the feeling that it seems as if everything around is not real, as if it is not really happening?**

☐ More frequently (at least weekly) [0.4%]

**3- Note: This question is about the opposite of the feeling of “recognition.” Have you ever had the feeling that you had never experienced something before, when in fact you had experienced it before? For example, You see something or someone you know very well, but you feel as if you have never seen it or him before!**

☐ Sometimes (a few times a year) [11.8%]

**4- Has it ever happened to you that you experienced something that had occurred before in a dream?**

☐ Often (a few times a month) [5.7%]

**5- Have you ever had the feeling while something was happening to you that it was not happening to yourself, but to someone else, as if you were looking at yourself?**

☐ Don't know [2.0%]

**6- Do you consider yourself a person with paranormal qualities? ('Paranormal qualities' includes clairvoyance, telepathic or psychic abilities and so forth.)**

☐ No [81.9%]

**7- How often can you remember a dream so well that you can tell someone about it?**

☐ More frequently (at least weekly) [17.9%]

**8- How many times a year do you travel a distance of about a hundred kilometres or more from your home locality?**

☐ Sometimes (a few times a year) [35.4%]

**9- Has it ever happened to you that you were daydreaming?**

☐ More frequently (at least weekly) [5.0%]

**IDEA TEST 2nd Part** (These data refer only to individuals who answered “Yes” to the first question)

**1- A person can have a feeling of “recognition” in many different ways. It can have to do with a specific place, a situation, an activity, an event, meeting someone, a conversation, a thought, reading a book or a newspaper, Have you ever had this feeling of “recognition” in one or more of the following ways? (Note: You can answer “Yes” to more than one topic of this question, Please answer all the topics, including the ones you answer “No”. If you are not sure whether something is applicable to you, answer “No.”)**

- a. In a certain place [70.4%]
- b. In a certain situation [73.9%]
- c. Engaging in a certain activity [53.9%]
- d. At a certain event [65.6%]
- e. When meeting someone [57.5%]
- f. ~~While telling someone about something~~ [53.9%]
- g. ~~While listening to a conversation, music, or a statement~~ [45.8%]
- h. While having a certain thought [41.3%]
- i. While reading something [30.4%]

**2- While you have this feeling of “recognition,” can you remember exactly where and when you had the same experience or feeling before?**

- ☐ Yes, I can remember exactly [12.2%]

**3 When did this feeling of “recognition” occur for the last time?**

- ☐ Last month [9.6%]

**4- How long does this feeling of “recognition” usually last?**

- ☐ A few seconds [66.1%]

**5- Is the feeling of “recognition” usually related to some part of an experience or situation, or to the whole thing?**

- ☐ Total [11.9%]

**6- Do you usually have this feeling of “recognition” at a certain time of day?**

*Written response: when I do a nap*

**7- While having this feeling of ‘recognition’, did you ever have the idea you could predict what was going to happen in the next few minutes?**

- ☐ More frequently (at least weekly) [1.3%]

**8- While having this feeling of “recognition,” did you ever have the feeling it was not happening to you but to someone else, as if you were looking at yourself?**

- ☐ Don’t know [8.1%]

**9- Does this feeling of “recognition” usually pertain to an exact repetition of the past or to approximately the same thing?**

☐ Don't know [%14.9]

**10- While having this feeling of "recognition" have you also ever felt that it looked as if everything around you was not real, as if it was not really happening?**

☐ Yes, a little unreal [26.1%]

**11- In general, how does this feeling of "recognition" affect you?**

f. It is surprising, amazing [57.0%]

g. It interrupts whatever I am doing [25.1%]

**12- What do you feel is the explanation of this feeling of "recognition"?**

a. Other explanation [5.3%]

**13- How do you usually feel before you have this feeling of "recognition"?**

a. Mentally fatigued [13.9%]

b. Gloomy or depressed [9.9%]

c. Drowsy [13.2%]

**14- Have you ever had this feeling of "recognition" in one of the following conditions?**

*No response*



## **ANNEX 2: Interview of OHVR about her experiential phenomena in her native language (French)**

JC: Pourriez-vous nous décrire les sensations de déjà-vu que vous ressentez ?

OHVR: Alors c'est la partie que je n'aime pas. C'est toujours sur des choses anodines, ce n'est pas quand on va me faire une grande déclaration, ni m'annoncer une catastrophe. C'est plutôt la façon dont vous allez remonter vos lunettes, vous allez mettre vos mains, vous assoir en remontant un peu le pantalon, des petits détails comme ça. Vous prenez votre stylo, il est déjà « allumé » mais vous faites « tac tac » deux fois avant d'écrire. C'est ce genre de choses que j'ai parfois l'impression, enfin avec les médicaments, je l'ai beaucoup moins (avant les médicaments je l'avais constamment), je savais que vous alliez le faire, voire même c'est parce que j'y ai pensé que vous le faites. Mais ça va, quelqu'un va frapper à la porte avant qu'il entre je vais avoir l'impression de savoir qui c'est. C'est bien une impression, parce que je ne le sais pas, mais je serais bien surprise en voyant la personne. Ça m'est déjà arrivé, j'étais chez mes parents, la personne qui était censée arriver, ma sœur habite pourtant à une cinquantaine de kilomètres, ce n'est pas la voisine d'à côté, et là ça sonne et je sais que c'est elle. Parfois je le dis. Là tout le monde me regarde. Ma sœur habite à 50 km, elle ne doit pas venir, elle ne sonne jamais. (20'17)

Pour peu que ce soit une personne qui ait des tics alors là c'est fouttu. Je dois aller prendre l'air parce que c'est trop prenant. Quelqu'un qui a le tic de remonter ses lunettes, de faire « clic clic » avec son truc (son stylo) de se mettre un peu comme ça ou quoi, je vais l'avoir tellement souvent que je ne sais pas suivre une conversation, parce que je vais vraiment avoir l'impression que c'est moi qui, que c'est parce que j'y pense que cette personne-là fait ça. C'est uniquement pour ça. Comme s'il y a une participation. Je n'impose pas. Il n'y a pas ce côté « je pense à quelque chose et ça se réalise ». C'est plutôt j'accompagne. C'est difficile à expliquer. Mais après ça peut être sur des choses un peu plus longues ou plus élaborées. Mais c'est souvent sur des choses anodines (quelqu'un qui rentre, qui dépose son sac, qui ouvre la fenêtre...), un enchainement comme ça de faits. Ce n'est pas sur des grandes déclarations. Mais ça marche avec des gens que je connais très bien, mais aussi avec des gens que je ne connais pas comme au supermarché. Au supermarché, une dame que je ne connais pas va se retourner et prendre quelque chose, je vais avoir l'impression que c'est parce que je suis là qu'elle fait ça et que je l'accompagne dans sa démarche, que si je n'avais pas été là, elle n'aurait pas fait ça. C'est un accompagnement plutôt de dire que « je pense à ça, et il le fait ». Je ne sais pas si vous voyez la nuance.

EB: Mais vous sur le moment ça vous semble normal ou pas ? Est-ce que vous êtes surprise de cette situation ?

OHVR: Ça le fait trop.

EB: Trop souvent ? Vous voulez dire ? Vous êtes habituée ?

OHVR: Oui. C'est comme un compagnon, cette sensation. Si une dame trébuche devant vous, vous allez la retenir. C'est votre éducation, vous ne voulez pas du mal aux gens. Voilà, instinctivement vous le faites. Ça vient de l'intérieur. Moi c'est un petit peu ça, c'est comme si j'avais un petit compagnon à l'intérieur qui me veut du bien, qui m'accompagne dans mes réflexions dans mes pensées. Et qui comme si j'étais en contact avec ce que lui pense et moi je pense avec un décalage. Comme lui pense qu'il vous influence pour remonter vos lunettes, je le sais grâce à lui que vous allez remonter vos lunettes.

EB: Là ce que vous décrivez c'est surtout l'impression que vous êtes capables de prédire ?

OHVR: Oui, non, ce n'est pas pareil. Alors c'est deux sensations différentes. Quand j'accompagne, ce n'est pas parce que la scène a déjà été vécue, c'est parce que ... comme si j'influçais sur le moment présent quelqu'un. Tandis que lorsque la scène est déjà vécue c'est juste que la scène est déjà vécue. Vous faites quelque chose, où je suis juste spectatrice, et je sais qu'il va se passer ça et je sais qu'il va se passer ça. Et c'est un peu plus long. La sensation de déjà-vu c'est, je en sais pas en terme de temps, peut être sur trois secondes, alors que ce que je décrivais avant c'est beaucoup plus (*claque des doigts*).

EB: D'accord, donc c'est juste un moment.

OHVR: C'est pour ça. C'est ce que je disais, c'est plus sur des choses plutôt anodines (se gratter, remonter ses lunettes, remonter le pantalon, la façon de marcher, de mettre son pied, de mettre sa main sur la poignée) mais j'ai l'impression que c'est moi qui donne le souffle qui influence, qui encourage, qui accompagne ce mouvement. Et que l'impression de déjà-vu, c'est pure spectatrice. Je sais bien que je n'ai rien à voir là-dedans. Au contraire, j'ai l'impression que la scène s'est déjà jouée, que je n'y étais pas et qu'on m'a prise et qu'on m'en rajoute et que la renvoie. Il y a un détachement.

EB: alors comment vous appelez le deuxième phénomène ? Il y a le phénomène de déjà vu...

OHVR: Et l'autre je ne sais pas...

EB: et les deux ne sont pas concomitants et ne sont pas nécessairement associés l'un à l'autre ?

OHVR: parfois, mais pas nécessairement.

EB: C'est deux choses différentes pour vous ?

OHVR: Oui.

EB: Et le déjà vu ça se produit aussi souvent l'un que l'autre ?

OHVR: Avec les médicaments, presque plus. Le Tegretol.

EB: Quels phénomènes ?

OHVR: Presque les deux.

EB: Les deux ont réagi au médicament ?

OHVR: Oui. Après je faisais plus souvent l'accompagnement que le déjà-vu. Mais l'accompagnement est beaucoup plus court que le déjà vu. Si le déjà-vu dure trois secondes, l'accompagnement n'en fait qu'un.

EB: D'accord. Et dans l'accompagnement, vous avez l'impression de pouvoir prédire ce qu'il va se passer ? Systématiquement ? Mais pour vous c'est deux choses différentes.

OHVR: Il y en a un où je suis actrice voire à la base de... Et l'autre je suis complètement spectatrice.

EB: Aux alentours de trois secondes pour le déjà vu... approximativement.

OHVR: Et l'accompagnement est un peu plus fugace. D'ailleurs l'impression de DV est peut-être un peu plus déstabilisant, peut-être parce que je suis spectatrice.

EB: Déstabilisant dans quel sens ?

OHVR: Ça me ...je ne sais pas.

EB: Est-ce que ça vous surprend ?

OHVR: Ça me manque de ne plus l'avoir.

EB: Le déjà-vu ?

OHVR: Les deux, ça me manque de ne plus l'avoir.

EB: Autant l'expérience de l'un que de l'autre ?

OHVR: Oui, comme l'impression de déjà vu, d'assister à la scène avec du recul, ça avait un petit peu quelque chose de merveilleux, d'étrange mais de merveilleux, tandis que pouvoir prédire, oui, voilà c'est pouvoir prédire, oui c'est balaise comme truc, même si je me rends compte que ce n'est pas ça, ça a un petit côté... pas euphorisant, mais en tout cas ça ne me fait pas de la peine. C'est agréable.

EB: Et quand les deux se produisaient, est-ce qu'il y a en avait un qui se produisait avant l'autre ?

OHVR: Le déjà-vu.

EB: le déjà vu se produisait avant l'accompagnement ?

OHVR: Ouais. Et parfois très proche. J'ai mis un moment même avant de ...

EB: Mais vous pensez que vous avez cette accompagnement de temps en temps sans déjà-vu.

OHVR: Oui. Et ça va être sur... Le déjà vu ça peut être sur des objets, une porte qui claque une fenêtre... Tandis que l'accompagnement c'est toujours avec des personnes.

### ANNEX 3: Interview of OHVR about her synesthesia (in French)

JMH: Qu'est-ce que vous vous souvenez de ce matin ? Qu'est-ce que ça évoque pour vous le 9 ?

OHVR: Le 9 il fait partie des nombres que j'aime bien, avec le 3 et le 7. Peut-être que c'est parce qu'il y a un lien avec ma date de naissance. Aussi peut-être un lien avec les nombres premiers. Le 3 est un nombre premier, et  $3 \times 3$  ça fait 9. Ça peut paraître bizarre mais j'essaie de m'arranger pour que ça fasse un nombre que j'aime bien. Quand je compte les pas, je vais m'arranger pour que ça ne tombe pas sur le 8 mais pour que ça tombe sur le 7 ou le 9. Même si j'oublie instantanément.

JMH: Et vous aimez les nombres premiers ?

OHVR: Oui, j'ai fait le test chez moi, et j'ai trouvé un pourcentage important de nombres premiers. Alors qu'avant, je ne connaissais pas ça.

JMH: Alors, je vais vous poser des questions sur les autres chiffres : le 4 vous en pensez quoi ?

OHVR: Je n'aime pas, ça me fait penser à ma tante.

JMH: Le 2 ?

OHVR : Ça me fait penser à mon mari, pourtant je n'aime pas les chiffres pairs mais là c'est pour une autre raison que j'aime bien.

JMH: Le 10 ?

OHVR: on n'en pas parlé du 10 mais on a parlé du 0. Le 10, rien de particulier. Vous voyez je me souviens mieux de ça que des deux histoires qu'elle m'a racontées (*en parlant de la neuropsychologue*), là je ne me souviens de rien du tout. Aucun souvenir.

JMH: Peut-être parce que les chiffres ça vous intéresse d'avantage ?

OHVR: Pas intéressée. Mais ça évoque d'avantage quelque chose pour moi.

JMH: Le 1 ?

OHVR: Un, tout seul, unique. Rien de particulier.

JMH: Le 6 ?

OHVR: Mon mari. Peut-être parce qu'il est né le 6.

JMH: Le 8 ?

OHVR: Je n'aime pas, pour moi c'est le noir, c'est négatif, ça me met mal à l'aise, un essaim avec des animaux qui grouillent.

JMH: Le 5 ?

OHVR: Rien de particulier.

JMH: le 0 ?

OHVR: Le monde, à la fois le tout et le rien. Je vous avais expliqué cette image d'avoir une vue de l'univers qui accélère vers la Terre, on voit la planète de plus en plus près on va jusque dans l'océan vers le plancton et on fait pareil en sens inverse.

JMH: Le 7 ?

OHVR: J'aime bien, peut-être aussi parce que c'est un nombre premier.

JMH: Là vous vous souvenez à la fois de ce que vous m'avez dit ce matin, mais aussi parce que ce sont des choses qui sont toujours là ? ce sont toujours les mêmes ?

OHVR: Vous allez me poser les mêmes questions demain, oui. Je ne réfléchis pas pour vous répondre. Dans 3 semaines, j'aurai probablement oublié notre conversation, mais je répondrai probablement pareil. Après il peut y avoir des variantes quand c'est une suite de chiffres. Ensemble, suivant mon état d'esprit et ce que j'ai fait dans la journée, certains vont prendre le dessus par rapport à d'autres. Pour annuler le mauvais esprit du 8 dans 38, dans mon esprit, je vais m'arranger pour avoir 37 ou 39.

JMH: Ça correspond à de la synesthésie. Mais c'est différent chez tout le monde, même si on retrouve certaines similarités. Une hypothèse, pour expliquer pourquoi vous aimez certains chiffres, ce serait lié à des souvenirs d'enfance oubliés (marquants), mais on a gardé l'association.

OHVR: Je ne sais pas si j'avais ça avant. Moi par exemple, quand je fais un chemin à pied, comme j'ai du mal à m'y retrouver, je dois faire une démarche volontaire (c'est la deuxième à droite, c'est la deuxième à droite... attention il y a ce panneau-là !) je dois essayer ne pas trop me mettre de détails... Du coup je m'efforce de ne pas compter car si je compte, ça fait beaucoup.... Mais si je fais des trajets que je ne dois pas réfléchir, alors je compte, comme par exemple aller dans ma cuisine, des petits trajets de la cuisine à mon garage. Je ne me souviens alors peut-être pas forcément du nombre auquel j'arrive chaque fois que j'arrive à mon garage, mais je sais en arrivant... quand j'arrive à ce nombre là que c'est le bon nombre.

OHVR: *(en parlant de la synesthésie)*. J'étais certaine de ne pas l'avoir dans l'enfance. Je pense que c'est apparu au moment où j'ai été hospitalisée. De vouloir équilibrer oui. Quand je mange par exemple, je vais vouloir manger autant de fois du côté gauche que du côté droit. Ça je l'ai toujours fait. De marcher, par exemple sur tous les carreaux, déjà petite je le faisais, mais là, il n'y avait pas de chiffres, c'était le souci d'équilibre.



## F. Etude n°4 : Contemporary awake craniotomy fails to induce memories and replicate Penfield's results: True or not?

Jonathan CUROT<sup>a,b,c</sup>, Franck-Emmanuel ROUX<sup>b,c,f</sup>, Jean-Christophe SOL<sup>c,e,f</sup>,  
Luc VALTON<sup>a,b</sup>, Emmanuel J. BARBEAU<sup>b,c</sup>

*a : Explorations Neurophysiologique, CHU Toulouse, France*

*b : Centre de Recherche Cerveau et Cognition, CNRS, UMR5549, France*

*c : Université Paul Sabatier, CerCo, Toulouse, France*

*d : INSERM, ToNIC, France*

*e : Radio-chirurgie stéréotaxique, Unité de gammaknife, CHU Toulouse, France*

*f : Neurochirurgie, CHU Toulouse, France.*

---

### **Valorisation**

- *Article écrit, en cours de finalisation pour soumission.*
- 

### **Résumé**

Nous discutons la disparition des publications de réminiscences induites par des stimulations électriques cérébrales en cours de chirurgie éveillée depuis Penfield, alors qu'il s'agit d'une procédure chirurgicale toujours employée pour une cartographie fonctionnelle avant exérèse de lésions cérébrales et que des réminiscences sont provoquées par d'autres techniques de stimulation (SEEG ou électrocorticographie).

Parmi les hypothèses que nous discutons - (1) l'évolution des indications de la chirurgie éveillée et donc du type de lésions, (2) un effet éventuel de la tâche peropératoire, (3) la localisation des stimulations, (4) le changement des paramètres électriques de stimulation et (5) les modifications des conditions d'intervention - il semble que l'évolution des paramètres électriques et de l'environnement opératoire en l'espace de 60 ans soient les facteurs les plus probablement en cause.

Restent deux autres éventualités : l'influence de facteurs culturels propres aux patients ou la perte d'intérêt des praticiens qui observent toujours ces phénomènes, mais ne les rapportent plus. Nous espérons donc que cet article, ainsi que le reste de nos travaux, sensibiliseront les neurochirurgiens sur l'intérêt que représentent toute publication de ces phénomènes mnésiques rares et sur la pertinence de développer des études prospectives de l'impact clinique des variations des paramètres électriques en chirurgie éveillée.





# Contemporary awake craniotomy fails to induce memories and replicate Penfield's results: True or not?

*Jonathan CUROT<sup>a,b,c</sup>, Franck-Emmanuel ROUX<sup>b,c,f</sup>, Jean-Christophe SOL<sup>c,e,f</sup>,  
Luc VALTON<sup>a,b</sup>, Emmanuel J. BARBEAU<sup>b,c</sup>*

*a : Explorations Neurophysiologique, CHU Toulouse, France*

*b : Centre de Recherche Cerveau et Cognition, CNRS, UMR5549, France*

*c : Université Paul Sabatier, CerCo, Toulouse, France*

*d : INSERM, ToNIC, France*

*e : Radio-chirurgie stéréotaxique, Unité de gammaknife, CHU Toulouse, France*

*f : Neurochirurgie, CHU Toulouse, France.*

## ABBREVIATIONS

EBS: Electrical Brain Stimulation

AC: Awake Craniotomy

## LETTER

Chronic direct electrical brain stimulation (EBS) is regularly used in Parkinson's disease (Benabid et al., 2009) and is being actively developed for psychiatric disorders (Holtzheimer & Mayberg, 2011), epilepsy (Fisher & Velasco, 2014; Li & Cook, 2017), cluster headache (Chabardès et al., 2016) and neuroprosthetics for blind or paralytic persons (Collinger et al., 2013; Tabot et al., 2015). We now live in an era when it is conceivable to chronically modulate memory using EBS (Sreekumar et al., 2017). Multiple recent evidences support the idea that EBS could be a way to improve human memory performances (Fell et al., 2013; Hampson et al., 2018; Suthana et al., 2012; Suthana & Fried, 2014; Titiz et al., 2017), increase hippocampal neurogenesis (Toda et al., 2008; Encinas et al., 2011; Stone et al., 2011), or even slow down atrophy in Alzheimer's disease (Laxton et al., 2010; Sankar et al., 2015).

Between the 30s and 60s, Penfield and colleagues were the first to induce recollection of memories by EBS applied on the neocortex of epileptic patients during awake craniotomy (AC) (Penfield & Perot, 1963). In the following decades, induction of memories was replicated by medial temporal lobe or fornix EBS in epileptic patients (Halgren et al., 1978; Gloor et al., 1982; Gloor, 1990; Bancaud et al., 1994; Vignal et al., 2007; Hamani et al., 2008). These reminiscences became a precious tool to explore long-term memory mechanisms (Barbeau et al., 2005; Curot et al., 2017; Jacobs, Lega, & Anderson, 2012). It is following these initial studies that the rhinal cortex (Suthana et al., 2012; Fell et al., 2013; Titiz et al., 2017), the hippocampus (Suthana et al., 2012; Fell et al., 2013; Jacobs et al.,

2016), the amygdala (Inman et al., 2018), the lateral temporal cortex (Jacobs et al., 2016; Ezzyat et al., 2018; Kucewicz et al., 2018) or even the fornix (Fontaine et al., 2010; Laxton et al., 2010; Smith et al., 2012), all brain structures involved in memory, were chosen as targets for chronic EBS modulating memory.

Memories induced by EBS are however very rare phenomena. Overall, 0.19% EBS induce reminiscences in our most recent analysis of patients undergoing Stereo-Electroencephalography (SEEG), (Curot et al., 2017), demonstrating that the optimal combination of parameters necessary to improve memory remains unfortunately unknown. Electrical parameters and electrode types are heterogeneous across studies (Hardenacke et al., 2013; Lee et al., 2013). Comparing the best electrical parameters has rarely been done in humans (Fell et al., 2013). Even the optimal brain structures that should be the target of EBS to improve memory are largely unknown. In fact, EBS on the same structure can lead to contradictory results (Suthana et al., 2012; Jacobs et al., 2016)

In this context, studies reporting memories induced by EBS are a precious basis for clinical trials (Lee et al., 2013). It thus seems that AC should be able to make a specific contribution to this endeavour. However, and paradoxically, reports of memories induced by EBS during AC have completely stopped since Penfield. In a large review of the whole literature about EBS, we could not find any report of electrically induced memories during AC after Penfield (Curot et al., 2017). We are aware of one exception: a patient who experienced dream-like experiences after EBS of the posterior cingulate during AC. They were not clearly related to memory however (Herbet et al., 2014). Consequently, recollections of memories reported since 1963 were induced either by intracerebral macroelectrodes or subdural grids.

It is really intriguing that Penfield's results have never been replicated as the goals and indications of AC have not fundamentally changed. It is essential to delineate eloquent areas and the limits of the resection of tumors, arteriovenous malformations or seizure onset-zone in some drug-refractory epilepsies (Sahjpaul, 2000; Pereira et al., 2009; Sanai, Polley, & Berger, 2010; Usui et al., 2010; Gopinath et al., 2016). It is performed for functional mapping of motor and/or sensory functions (Kombos et al., 2001; Kim et al., 2009; Kombos & Süss, 2009), language (Lubrano et al., 2010; Roux et al., 2015), visual functions (Wolfson et al., 2015) and verbal or visuo-spatial memory (Ojemann & Dodrill, 1985; Holmes et al., 1996).

Several possibilities can be considered to explain why no memory induced by EBS during AC has been reported these last 60 years.

- 1- *Epilepsy vs tumors?* One could argue that nowadays most indications of AC are not epilepsy, as in Penfield's reports, but tumours. This would explain why no reminiscence is induced anymore.

Some authors indeed hypothesized that prior “sensitization” by seizure activity was required for the induction of memories by EBS (Rasmussen, see Chapman et al., 1966). Such explanation seems however unlikely. Reminiscences following EBS sometimes occur in patients with tumours (e.g. Patient J.T.; Penfield and Perot, 1963). Glial tumours are often associated with epilepsy and a significant proportion of patients who benefit from AC for a glioma were probably also epileptic, although this is not always mentioned in available studies. Certainly, Penfield often used to treat mostly refractory epilepsies and/or of long evolution whereas epilepsy in glioma are more recent. However, reminiscences induced by EBS are not limited to the epileptic population (Curot et al., 2017) or to pathology with a direct impact on memory functions (e.g. obesity, Hamani et al., 2008; chorea, Nashold et al., 1970).

- 2- *An effect of the task?* Even if the majority of AC is performed for lesions involving language or sensory areas and if mapping of non-language functions received less attention (Duffau, 2010; Ojemann, 2003), the induction of memories is not dependant on the task patients are performing during EBS. Penfield’s patients did not perform any memory task during EBS sessions. In contrast, Ojemann’s team, who used memory tasks, never reported recollection of memories induced by EBS (Ojemann et al., 1978; Ojemann, 2003). Moreover, even if several teams have developed memory tasks (short-term verbal memory (Loring et al., 1988) or item recognition memory tasks (Coleshill et al., 2004) during extraoperative EBS as SEEG or ECoG, a routine procedure is complex and not widespread since the testing has to be precisely time-locked to the time of EBS (Trébuchon & Chauvel, 2016). Subject to the habits of each centre, patients are often at rest, can be reading or just talking with the medical team.
- 3- *A change in the locations of EBS?* Penfield obtained memories mostly by lateral temporal EBS but the targets of EBS during contemporary AC are still mostly performed in the same locations (see figure 1A and B).
- 4- *A change of electrical parameters?* Significant evolutions have been observed in electrical parameters (pulse type, pulse width, frequency of stimulation, intensity, duration and stimulation probe) since Penfield. Variations of these parameters may influence the amount of current delivered by EBS, its extension and its direction (Nathan et al., 1993; McIntyre et al., 2004). Penfield used different types of EBS: bipolar and monopolar EBS (a monopolar silver ball electrode for surface exploration and a multiple contact needle electrode for depth stimulation), during longer time periods than nowadays (Penfield, 1963). The amount of current delivered is difficult to

quantify but was very probably higher than with intracranial electrodes or even than contemporary EBS during AC. However, parameters limiting current spread (bipolar EBS, low intensity) and high frequency EBS are in fact more likely to induce memories during SEEG (Lee et al., 2013; Curot et al., 2017) (Figure 2). One hypothesis could be that a specific combination of electrical parameters for specific location may be required to induce recall of memories. In support of this hypothesis, the amount of current required to induce a clinical sign or an afterdischarge depends on the lobe stimulated (Pouratian et al., 2004; Kovac et al., 2014; Oya et al., 2017) and varies from point to point (Lesser et al., 1984). Electrical parameters, especially intensity, should be individualized at each location (Roux et al., 2016). Overall, it could be that contemporary EBS parameters during AC may be inadequate to induce memory recall following neocortical EBS.

- 5- *Changes in operating procedures?* First, Penfield only used local anesthesia for the beginning of surgical procedure and sedation only after testing (Penfield, 1954; Bulsara et al., 2005). Nowadays the most reported anesthetic techniques are the asleep-awake-asleep technique and monitored anesthesia care (Piccioni & Fanzio, 2008; Stevanovic et al., 2016). Short-acting drugs sedation, such as propofol (used since the 1990's) and remifentanyl, or midazolam (Stevanovic et al., 2016), allow the anesthesiologist to closely control the patient's level of analgesia and sedation (Erickson & Cole, 2007; Dreier et al., 2009), whereas post-operative SEEG and ECoG patients are free of anesthetics. Propofol and midazolam are known for amnestic effects (Veselis et al., 2009). Although they are short-acting drugs, remnant effects cannot be avoided during the awake period. After the advent of propofol, 8% to 37% of patients will have no recollection of being awake and tested despite being awake and cooperative during the AC procedure (Danks et al., 1998, Whittle et al, 2005). Conscious sedation with propofol may cause prolonged suppression of the activation of memory-related structures (as the hippocampus) during the early-recovery period (Shinohe et al., 2016). Thus, we cannot exclude that this drug prevents the recall of memories after EBS. Anesthetics could also influence brain state at the moment EBS are applied, such as the frequency and the phase of brain oscillations. This parameter is difficult to handle, but certainly important. For instance, spectral composition and dynamics just prior to EBS influences the effect of EBS (Lesser et al., 2008) and EBS could be more efficient to modulate memory if they are phase-lagged (Fell et al., 2013; Kim et al., 2016).

Second, operating room conditions clearly do not favour the spontaneous verbalization of memories if the patient is not specifically questioned. The context may be anxiogenic, may also be associated to a kind of dispossession of the whole body hidden under sterile drapes, and may limit mental time and space travelling which are integral components from recollection of memories. However, the majority of patients do not experience major discomfort during current surgical

procedures, which are well tolerated in the majority of cases (Danks et al., 1998). It is also unclear whether these conditions differ from those that Penfield's patients experienced at the time.

## **CONCLUSION**

Memory reminiscences induced by EBS are almost absent of the AC literature of the six last decades. A basic explanation could be that memories are still induced by EBS during AC but are not published, if neurosurgeons do not focus on experiential phenomena anymore, or are focused only on language and not memory issues. But this argument does not seem valid as interest in spontaneous phenomena caused by EBS during AC is still present. Different kinds of unexpected psychic phenomena are indeed still reported, such as out of body experience (Bos et al., 2016), a strong desire to move a limb (Desmurget et al., 2009), or fear (Nowacki et al., 2015).

We are not able to give the exact reasons why there are so few reminiscences after EBS during AC. We don't know if cultural or generational factors are also influential. However, following our brief analysis above, we can hypothesize that the main reasons are related to changes of operative procedures (use of anaesthetic drugs, time constraints, operating room conditions, insufficient debriefings) and changes of EBS parameters, more than being related to current locations of EBS, pathology or task.

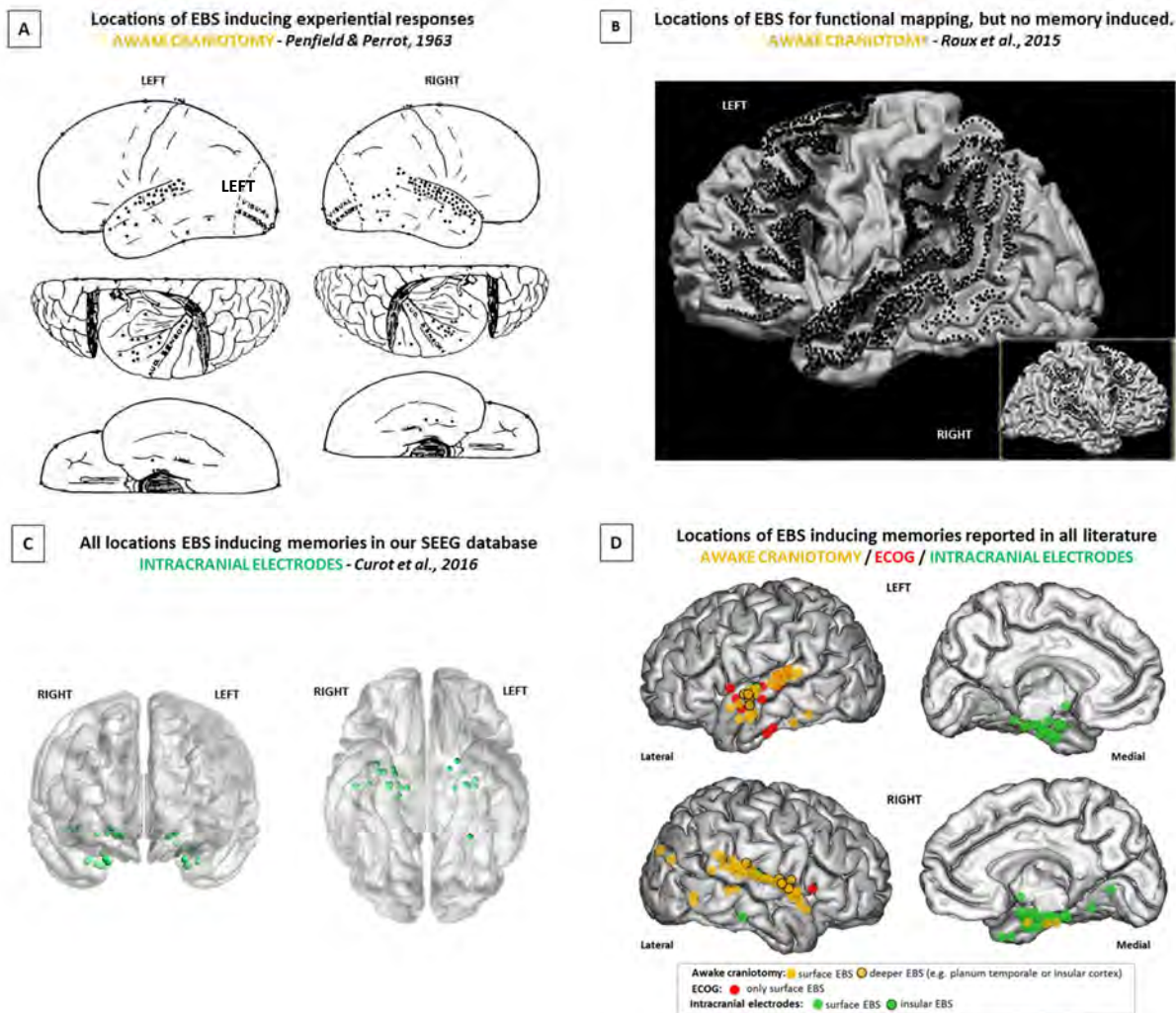
Therefore, some recommendations can be suggested for future AC:

(1) Surgeons should not hesitate to publish any case-report about experiential phenomena induced during AC. Each case provides further clues to determine the best EBS parameters that can activate memory networks.

(2) A neurologist or psychologist in the operating room could help the patients to verbalize their subjective experience using appropriate and specific questions, especially when the temporal lobes are explored.

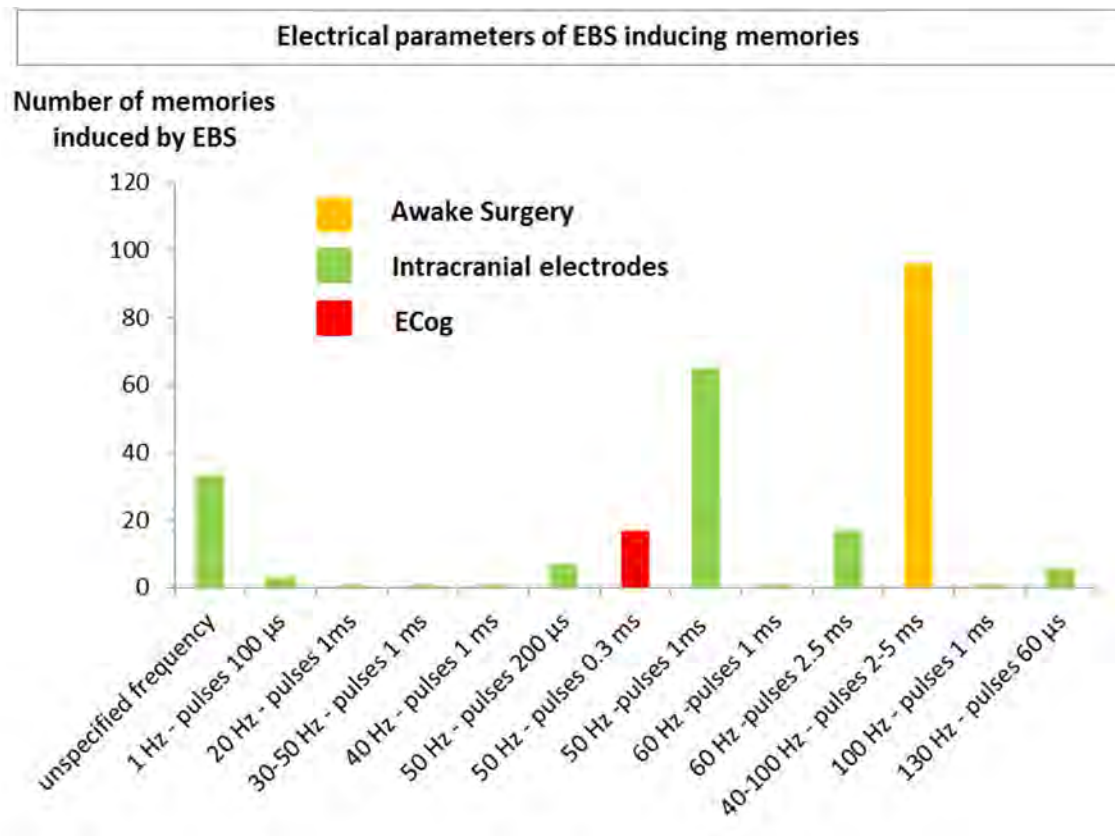
(3) Prospective trials comparing various EBS parameters in lateral vs medial temporal regions and substructures should be elaborated.

We hope this letter will help neurosurgeons to share their experience.



**Figure 1: EBS locations inducing experiential responses during awake craniotomy, stereoelectroencephalography or electrocorticography.**

The great majority of EBS inducing memories was temporal, either in Penfield's database or in our database. **1A and 1B:** EBS during current craniotomy (here from our own neurosurgery) regularly match localization of EBS inducing memories in Penfield's work. However, current EBS do not seem to induce memories anymore. **1C and 1D:** Using intracerebral macroelectrodes, with which it is possible to stimulate the lateral cortex as well as the medial cortex, a clear majority of medial temporal cortex EBS induced memories. ECOG = electrocorticography.



**Figure 2: Frequency and pulses parameters of EBS inducing memories across the whole literature and in our database.**

In the literature, a majority of high frequency EBS was used (40-100 Hz, 67.8%) compared to lower frequency EBS (1-20 Hz, 4.8%). Pulses were most of the time 2.5 ms long (41.8 % of all EBS, mainly in Penfield's studies) but some were carried out with pulses 1 ms long. Pulse width can be very different: 0.3 ms for subdural grids EBS (Morris et al., 1984; Blanke et al., 2000; Moriarity et al., 2001) or 1 ms in SEEG studies. Considering all studies, the majority of pulses were biphasic (95.6%). Monopolar cortical EBS (used mostly by Penfield) produced higher current densities when compared to bipolar EBS with comparable stimulation current. Monopolar EBS also stimulate a larger amount of tissue when compared to bipolar EBS (Kovac et al., 2014). Nowadays, the most widely applied technique for mapping motor and cognitive functions during awake craniotomy uses the following parameters: 50 or 60 Hz bipolar EBS, biphasic pulses (1ms), with a current amplitude progressively increased by 1 mA (final amplitude 1.5–12 mA) and 3–4 seconds duration (Roux et al., 2003, Szelenyi et al., 2011, Roux et al., 2015; Kinoshita et al., 2016). Parameters limiting current spread (bipolar EBS, low intensity 0.5-2 mA) and high frequency (50Hz) EBS are more likely to induce memories. For details on other parameters (intensity and duration), see Curot et al., 2017.

## REFERENCES

- Bancaud, J., Brunet-Bourgin, F., Chauvel, P., & Halgren, E. (1994). Anatomical origin of déjà vu and vivid “memories” in human temporal lobe epilepsy. *Brain*, 117 ( Pt 1, 71–90. <http://doi.org/10.1093/brain/117.1.71>
- Barbeau, E., Wendling, F., Régis, J., Duncan, R., Poncet, M., Chauvel, P., & Bartolomei, F. (2005). Recollection of vivid memories after perirhinal region stimulations: synchronization in the theta range of spatially distributed brain areas. *Neuropsychologia*, 43(9), 1329–37. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.025>
- Bulsara, K. R., Johnson, J., & Villavicencio, A. T. (2005). Improvements in brain tumor surgery: the modern history of awake craniotomies. *Neurosurgical Focus*, 18(4), e5. <http://doi.org/10.3171/foc.2005.18.4.6>
- Chabardès, S., Carron, R., Seigneuret, E., Torres, N., Goetz, L., Krainik, A., ... Benabid, A. L. (2016). Endoventricular Deep Brain Stimulation of the Third Ventricle: Proof of Concept and Application to Cluster Headache. *Neurosurgery*, 79(6), 806–814. <http://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001260>
- Coleshill, S. G., Binnie, D. C., Morris, R. G., Alarcón, G., van Emde Boas, W., Velis, D. N., ... van Rijen, P. C. (2004). Material-Specific Recognition Memory Deficits Elicited by Unilateral Hippocampal Electrical Stimulation. *Journal of Neuroscience*, 24(7), 1612–1616. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4352-03.2004>
- Collinger, J. L., Wodlinger, B., Downey, J. E., Wang, W., Tyler-Kabara, E. C., Weber, D. J., ... Schwartz, A. B. (2013). High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *The Lancet*, 381(9866), 557–564. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61816-9](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61816-9)
- Curot, J., Busigny, T., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J.-P., Maillard, L., ... Barbeau, E. J. (2017). Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 78. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.018>
- Danks, R. A., Rogers, M., Aglio, L. S., Gugino, L. D., & Black, P. M. L. (1998). Patient tolerance of craniotomy performed with the patient under local anesthesia and monitored conscious sedation. *Neurosurgery*, 42(1), 28–36. <http://doi.org/10.1097/00006123-199801000-00006>
- Dreier, J. D., Williams, B., Mangar, D., & Camporesi, E. M. (2009). Patients selection for awake neurosurgery. *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia*, 1(4), 19–27. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23439673> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3484563>
- Duffau, H. (2010). Chirurgie cérébrale Awake brain surgery, XIV, 42–46.
- Encinas, J. M., Hamani, C., Lozano, A. M., & Enikolopov, G. (2011). Neurogenic hippocampal targets of deep brain stimulation. *Journal of Comparative Neurology*, 519(1), 6–20. <http://doi.org/10.1002/cne.22503>
- Erickson, K. M., & Cole, D. J. (2007). Anesthetic Considerations for Awake Craniotomy for Epilepsy. *Anesthesiology Clinics*, 25(3), 535–555. <http://doi.org/10.1016/j.anclin.2007.06.001>
- Ezzyat, Y., Wanda, P. A., Levy, D. F., Kadel, A., Aka, A., Pedisich, I., ... Kahana, M. J. (2018). Closed-loop stimulation of temporal cortex rescues functional networks and improves memory. *Nature Communications*, 9(1). <http://doi.org/10.1038/s41467-017-02753-0>
- Fell, J., Staesina, B. P., Do Lam, A. T. a, Widman, G., Helmstaedter, C., Elger, C. E., & Axmacher, N. (2013). Memory modulation by weak synchronous deep brain stimulation: A pilot study. *Brain Stimulation*, 6(3), 270–273. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2012.08.001>
- Fisher, R. S., & Velasco, A. L. (2014). Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nature Publishing Group*, 10(10), 261–27059. <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.59>
- Fontaine, D., Lazorthes, Y., Mertens, P., Blond, S., Géraud, G., Fabre, N., ... Lantéri-Minet, M. (2010). Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: A randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *Journal of Headache and Pain*, 11(1), 23–31. <http://doi.org/10.1007/s10194-009-0169-4>
- Gloor, P. (1990). Experiential Phenomena of Temporal Lobe Epilepsy. *Brain*, 113(6), 1673–1694.



<http://doi.org/10.1093/brain/113.6.1673>

Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L. F., & Andermann, F. (1982). The Role of the h b i c System in Phenomena of Temporal Lobe Epilepsy, 129–144.

Gopinath, S., Roy, A. G., Vinayan, K. P., Kumar, A., Sarma, M., Rajeshkannan, R., & Pillai, A. (2016). Seizure outcome following primary motor cortex-sparing resective surgery for perirolandic focal cortical dysplasia. *International Journal of Surgery*, 36, 466–476. <http://doi.org/10.1016/j.ijssu.2015.10.036>

Halgren, E., Walter, R. D., Cherlow, D. G., & Crandall, P. H. (1978). Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain : A Journal of Neurology*, 101(1), 83–117. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/638728>

Hamani, C., McAndrews, M. P., Cohn, M., Oh, M., Zumsteg, D., Shapiro, C. M., ... Lozano, A. M. (2008). Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Annals of Neurology*, 63(1), 119–23. <http://doi.org/10.1002/ana.21295>

Hampson, R. E., Song, D., Robinson, B. S., Fetterhoff, D., Dakos, A. S., Roeder, B. M., ... Deadwyler, S. A. (2018). Developing a hippocampal neural prosthetic to facilitate human memory encoding and recall. *Journal of Neural Engineering*, 15(3). <http://doi.org/10.1088/1741-2552/aaaed7>

Hardenacke, K., Shubina, E., Bührle, C. P., Zapf, A., Lenartz, D., Klosterkötter, J., ... Kuhn, J. (2013). Deep brain stimulation as a tool for improving cognitive functioning in Alzheimer's dementia: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 4(DEC), 1–11. <http://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00159>

Herbet, G., Lafargue, G., de Champfleury, N. M., Moritz-Gasser, S., le Bars, E., Bonnetblanc, F., & Duffau, H. (2014). Disrupting posterior cingulate connectivity disconnects consciousness from the external environment. *Neuropsychologia*, 56(1), 239–244. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.01.020>

Holmes, M. D., Ojemann, G. a., & Lettich, E. (1996). Neuronal activity in human right lateral temporal cortex related to visuospatial memory and perception. *Brain Research*, 711(1–2), 44–49. [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01351-2](http://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01351-2)

Holtzheimer, P. E., & Mayberg, H. S. (2011). Deep Brain Stimulation for Psychiatric Disorders. *Annual Review of Neuroscience*, 34(1), 289–307. <http://doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113638>

Inman, C. S., Manns, J. R., Bijanki, K. R., Bass, D. I., Hamann, S., Drane, D. L., ... Willie, J. T. (2018). Direct electrical stimulation of the amygdala enhances declarative memory in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(1), 98–103. <http://doi.org/10.1073/pnas.1714058114>

Jacobs, J., Lega, B., & Anderson, C. (2012). Explaining how brain stimulation can evoke memories. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(3), 553–63. [http://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00170](http://doi.org/10.1162/jocn_a_00170)

Jacobs, J., Miller, J., Lee, S. A., Co, T., Watrous, A. J., Michael, R., ... Rizzuto, D. S. (2016). Direct electrical stimulation of human entorhinal region and hippocampus impairs memory, 92.

Jacobs, J., Miller, J., Lee, S. A., Coffey, T., Watrous, A. J., Sperling, M. R., ... Rizzuto, D. S. (2016). Direct Electrical Stimulation of the Human Entorhinal Region and Hippocampus Impairs Memory. *Neuron*, 92(5), 983–990. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.10.062>

Kim, K., Ekstrom, A. D., & Tandon, N. (2016). A network approach for modulating memory processes via direct and indirect brain stimulation: Toward a causal approach for the neural basis of memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, 134(Part A), 162–177. <http://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.04.001>

Kim, S. S., McCutcheon, I. E., Suki, D., Weinberg, J. S., Sawaya, R., Lang, F. F., ... Prabhu, S. S. (2009). Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: Correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. *Neurosurgery*, 64(5), 836–845. <http://doi.org/10.1227/01.NEU.0000342405.80881.81>

Kombos, T., Suess, O., Ciklatekerlio, Ö., & Brock, M. (2001). Monitoring of intraoperative motor evoked potentials to increase the safety of surgery in and around the motor cortex. *Journal of Neurosurgery*, 95(4), 608–614. <http://doi.org/10.3171/jns.2001.95.4.0608>

- Kombos, T., & Süss, O. (2009). Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. *Neurosurgical Focus*, 27(4), E3. <http://doi.org/10.3171/2009.8.FOCUS09141>
- Kovac, S., Scott, C. A., Maglajlija, V., Toms, N., Rodionov, R., Miserocchi, A., ... Diehl, B. (2014). Comparison of bipolar versus monopolar extraoperative electrical cortical stimulation mapping in patients with focal epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 125(4), 667–674. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.09.026>
- Kucewicz, M. T., Berry, B. M., Kremen, V., Miller, L. R., Khadjevand, F., Ezzyat, Y., ... Worrell, G. A. (2018). Electrical Stimulation Modulates High Gamma Activity and Human Memory Performance. *Eneuro*, ENEURO.0369-17.2018. <http://doi.org/10.1523/ENeuro.0369-17.2018>
- Laxton, A. W., Tang-Wai, D. F., McAndrews, M. P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., ... Lozano, A. M. (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 68(4), 521–34. <http://doi.org/10.1002/ana.22089>
- Lee, H., Fell, J., & Axmacher, N. (2013). Electrical engram: How deep brain stimulation affects memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(11), 574–584. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.002>
- Lesser, R. P., Lee, H. W., Webber, W. R. S., Prince, B., Crone, N. E., & Miglioretti, D. L. (2008). Short-term variations in response distribution to cortical stimulation. *Brain*, 131(6), 1528–1539. <http://doi.org/10.1093/brain/awn044>
- Lesser, R. P., Lüders, H., Klem, G., Dinner, D. S., Morris, H. H., & Hahn, J. (1984). Cortical Afterdischarge and Functional Response Thresholds: Results of Extraoperative Testing. *Epilepsia*, 25(5), 615–621. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1984.tb03471.x>
- Li, M. C. H., & Cook, M. J. (2017). Deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, (November). <http://doi.org/10.1111/epi.13964>
- Loring, D. W., Lee, G. P., Flanigin, H. F., Meador, K. J., Smith, J. R., Gallagher, B. B., & King, D. W. (1988). Verbal memory performance following unilateral electrical stimulation of the human hippocampus. *Journal of Epilepsy*, 1(2), 79–85. [http://doi.org/10.1016/S0896-6974\(88\)80061-6](http://doi.org/10.1016/S0896-6974(88)80061-6)
- Lubrano, V., Draper, L., & Roux, F. E. (2010). What makes surgical tumor resection feasible in Broca's area? Insights into intraoperative brain mapping. *Neurosurgery*, 66(5), 868–875. <http://doi.org/10.1227/01.NEU.0000368442.92290.04>
- McIntyre, C. C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L., & Vitek, J. L. (2004). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: Activation, inhibition, or both. *Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1239–1248. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.024>
- Nathan, S. S., Sinha, S. R., Gordon, B., Lesser, R. P., & Thakor, N. V. (1993). Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 86(3), 183–192. [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90006-H](http://doi.org/10.1016/0013-4694(93)90006-H)
- Ojemann, G. a. (2003). The neurobiology of language and verbal memory: Observations from awake neurosurgery. *International Journal of Psychophysiology*, 48(2), 141–146. [http://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00051-5](http://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00051-5)
- Ojemann, G. A. (2003). The neurobiology of language and verbal memory: Observations from awake neurosurgery. *International Journal of Psychophysiology*, 48(2), 141–146. [http://doi.org/10.1016/S0167-8760\(03\)00051-5](http://doi.org/10.1016/S0167-8760(03)00051-5)
- Ojemann, G., & Dodrill, C. B. (1985). Verbal memory deficits after left temporal lobectomy for epilepsy. Mechanism and intraoperative prediction. *Journal of Neurosurgery*, 62(1), 101–107. <http://doi.org/10.3171/jns.1985.62.1.0101>
- Oya, H., Howard, M. A., Magnotta, V. A., Kruger, A., Griffiths, T. D., Lemieux, L., ... Adolphs, R. (2017). Mapping effective connectivity in the human brain with concurrent intracranial electrical stimulation and BOLD-fMRI. *Journal of Neuroscience Methods*, 277, 101–112. <http://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2016.12.014>
- Penfield, B. Y. W. (1963). The brain's record of auditory and visual experience 1, 86(December).
- Penfield, W., & Perot, P. (1963). Vol. 86, part 4. the brain's record of auditory and visual experience 1. *Brain*,

86(December).

Pereira, L. C. M., Oliveira, K. M., L'Abbate, G. L., Sugai, R., Ferreira, J. A., & Da Motta, L. A. (2009). Outcome of fully awake craniotomy for lesions near the eloquent cortex: Analysis of a prospective surgical series of 79 supratentorial primary brain tumors with long follow-up. *Acta Neurochirurgica*, 151(10), 1215–1230. <http://doi.org/10.1007/s00701-009-0363-9>

Piccioni, F., & Fanzio, M. (2008). Management of anesthesia in awake craniotomy. *Minerva Anestesiologica*, 74(7–8), 393–408.

Pouratian, N., Cannestra, A. F., Bookheimer, S. Y., Martin, N. A., & Toga, A. W. (2004). Variability of intraoperative electrocortical stimulation mapping parameters across and within individuals. *Journal of Neurosurgery*, 101(3), 458–466. <http://doi.org/10.3171/jns.2004.101.3.0458>

Roux, F.-E., Durand, J. B., Djidjeli, I., Moyse, E., & Giussani, C. (2016). Variability of intraoperative electrostimulation parameters in conscious individuals: language cortex Franck-emmanuel, 126(5), 1641–1652. <http://doi.org/10.3171/2016.4.JNS152434>.

Roux, F. E., Miskin, K., Durand, J. B., Sacko, O., Réhault, E., Tanova, R., & Démonet, J. F. (2015). Electrostimulation mapping of comprehension of auditory and visual words. *Cortex*, 71, 398–408. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.07.001>

Sahjpaul, R. L. (2000). Awake craniotomy: controversies, indications and techniques in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 27 Suppl 1, S55-63-discussion S92-6. Retrieved from <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/eflink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=10830329&retmode=ref&cmd=prlinks%5Cnpapers2://publication/uuid/1C97A98B-B97A-4544-82F4-AE9F3F8A943B>

Sanai, N., Polley, M.-Y., & Berger, M. S. (2010). Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *Journal of Neurosurgery*, 112(1), 1–9. <http://doi.org/10.3171/2009.6.JNS0952>

Sankar, T., Chakravarty, M. M., Bescos, A., Lara, M., Obuchi, T., Laxton, A. W., ... Lozano, A. M. (2015). Deep brain stimulation influences brain structure in Alzheimer's disease. *Brain Stimulation*, 8(3), 645–654. <http://doi.org/10.1016/j.brs.2014.11.020>

Smith, G. S., Laxton, A. W., Tang-Wai, D. F., McAndrews, M. P., Diaconescu, A. O., Workman, C. I., & Lozano, A. M. (2012). Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 69(9), 1141–1148. <http://doi.org/10.1001/archneurol.2012.590>

Sreekumar, V., Wittig, J. H., Sheehan, T. C., & Zaghloul, K. A. (2017). Principled approaches to direct brain stimulation for cognitive enhancement. *Frontiers in Neuroscience*, 11(NOV), 1–7. <http://doi.org/10.3389/fnins.2017.00650>

Stevanovic, A., Rossaint, R., Veldeman, M., Bilotta, F., & Coburn, M. (2016). Anaesthesia management for awake craniotomy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 11(5), 12–23. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0156448>

Stone, S. S. D., Teixeira, C. M., DeVito, L. M., Zaslavsky, K., Josselyn, S. A., Lozano, A. M., & Frankland, P. W. (2011). Stimulation of Entorhinal Cortex Promotes Adult Neurogenesis and Facilitates Spatial Memory. *Journal of Neuroscience*, 31(38), 13469–13484. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3100-11.2011>

Suthana, N., & Fried, I. (2014). Deep brain stimulation for enhancement of learning and memory. *NeuroImage*, 85, 996–1002. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.07.066>

Suthana, N., Haneef, Z., Stern, J., Mukamel, R., Behnke, E., Knowlton, B., & Fried, I. (2012). Memory Enhancement and Deep-Brain Stimulation of the Entorhinal Area. *New England Journal of Medicine*, 366(6), 502–510. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1107212>

Tabot, G. A., Kim, S. S., Winberry, J. E., & Bensmaia, S. J. (2015). Restoring tactile and proprioceptive sensation through a brain interface. *Neurobiology of Disease*, 83, 191–198. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.08.029>

Titiz, A. S., Hill, M. R. H., Mankin, E. A., Aghajan, Z. M., Eliashiv, D., Tchemodanov, N., ... Fried, I. (2017). Theta-

burst microstimulation in the human entorhinal area improves memory specificity. *ELife*, 6, 1–18. <http://doi.org/10.7554/eLife.29515>

Toda, H., Hamani, C., Fawcett, A. P., Hutchison, W. D., & Lozano, A. M. (2008). The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *Journal of Neurosurgery*, 108(1), 132–138. <http://doi.org/10.3171/JNS/2008/108/01/0132>

Trébuchon, A., & Chauvel, P. (2016). Electrical Stimulation for Seizure Induction and Functional Mapping in Stereoelectroencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(6), 511–521. <http://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000313>

Usui, N., Terada, K., Baba, K., Matsuda, K., Nakamura, F., Usui, K., ... Inoue, Y. (2010). Very high frequency oscillations (over 1000Hz) in human epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, 121(11), 1825–1831. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.018>

Veselis, R. A., Pryor, K. O., Reinsel, R. A., Li, Y., Mehta, M., & Johnson, R. (2009). Propofol and midazolam inhibit conscious memory processes very soon after encoding: An event-related potential study of familiarity and recollection in volunteers. *Anesthesiology*, 110(2), 295–312. <http://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181942ef0>

Vignal, J.-P., Maillard, L., McGonigal, A., & Chauvel, P. (2007). The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures. *Brain : A Journal of Neurology*, 130(Pt 1), 88–99. <http://doi.org/10.1093/brain/awl329>

Wolfson, R., Soni, N., Shah, A., Sastry, A., Hosein, K., & Bregy, A. (2015). The role of awake craniotomy in reducing intraoperative visual field deficits during tumor surgery. *Asian Journal of Neurosurgery*, 10(3), 139. <http://doi.org/10.4103/1793-5482.161189>

## G. Etude n°5 : Trapping ecological and autobiographical memories with intracranial electrical brain stimulation

Jonathan Curot <sup>a,b,c</sup>, Luc Valton <sup>a,b</sup>, Marie Denuelle <sup>a</sup>, Jean-Christophe Sol <sup>a,c</sup>, Elodie Despouy <sup>b,c</sup>, Christian Bénar <sup>e,f</sup>, Jérémie Pariente <sup>a,c,d</sup>, Fabrice Bartolomei <sup>e,f,g</sup>, Emmanuel J. Barbeau <sup>b,c</sup>.

*a –Toulouse University Hospital, France*

*b – Centre de recherche Cerveau et Cognition (CerCo), CNRS, UMR5549, France*

*c – University of Toulouse, France*

*d – INSERM, U1214, TONIC, Toulouse Mind and Brain Institute, France*

*e – INSERM, U751, Marseille, France*

*f – Aix-Marseille University, France*

*g – Marseille University Hospital, France*

---

### Valorisation

- *Etude en cours. Analyses en cours de finalisation.*
- *1 poster scientifique : [Society for Neuroscience, Washington, USA, \(2017\)](#)*

---

### Résumé

#### Introduction

Reproduire expérimentalement le rappel de souvenirs autobiographiques, et plus précisément le bref moment correspondant à l'écphorie, est très difficile, expliquant que leurs corrélats neuronaux restent mal connus. Cependant, chez certains patients épileptiques explorés dans le cadre d'un bilan préchirurgical, des souvenirs de différents types, dont autobiographiques épisodiques, peuvent être induits par une stimulation électrique directe intracérébrale (SEIC). Les « états cérébraux » transitoires correspondant à l'écphorie peuvent alors être isolés et « piégés » à l'aide des enregistrements EEG intracérébraux. Ces enregistrements sont un outil unique et précieux pour explorer les mécanismes de la mémoire à long terme.

De rares case-reports suggèrent que la recollection de souvenirs induits après une SEIC corticale repose sur de larges réseaux d'aires cérébrales distribuées qui se synchronisent de manière transitoire et qui incluent l'amygdale, l'hippocampe, le cortex péririnal, mais également des structures extra-temporales telles que le cortex visuel. Les oscillations thêta joueraient un rôle majeur dans cette synchronisation. Mais on ne compte que quelques données pour corroborer ces résultats et seule une synchronisation dans la bande thêta a été observée. L'absence d'identification de l'implication d'autres fréquences ne correspond pas à la théorie proposée récemment des « multiplexed memories ». Cette théorie postule que la mise en jeu de synchronisations simultanées dans différentes bandes de fréquence mais dans un réseau similaire sont nécessaires pour le rappel de souvenirs complexes, chaque bande de fréquence supportant un type d'information différent.

Nous émettons donc les hypothèses suivantes : (1) le degré de synchronisation au sein des réseaux mnésiques devrait varier en fonction de la complexité et de la richesse du contenu des réminiscences induites, (2) ces réseaux devraient être différents en fonction de la nature de

rappelée. (3) Par conséquent, ces réminiscences induites devraient correspondre à la théorie des « multiplexed memories. »

## **Méthodes**

Nous avons rassemblé le plus grand nombre de réminiscences induites par SEIC à ce jour, incluant différents types de souvenirs, pour une étude en EEG intracrânien. Des analyses par corrélation non linéaire ont été utilisées pour isoler les réseaux activés de manière transitoire (9 « nœuds » ont été sélectionnés parmi les structures des lobes temporaux) et appliquées sur les signaux EEG contemporains de ces réminiscences (signaux bruts et filtrés dans différentes bandes de fréquences, du delta au gamma). Nous les avons comparés avec les signaux EEG d'autres phénomènes expérientiels induits par les SEIC mais ne correspondant pas à des souvenirs (SEIC contrôles) et des SEIC négatives, délivrées sur les mêmes localisations. Nous avons également comparé les réminiscences avec post-décharge et sans post-décharge pour clarifier son rôle.

## **Résultats**

17 réminiscences (2 souvenirs épisodiques, 10 autobiographiques sémantiques, 2 sémantiques, 5 éléments familiers et 1 déjà-rêvé) chez 6 patients épileptiques ont été comparées avec 18 SEIC contrôles et 18 SEIC négatives. La connectivité moyenne au sein d'un large réseau temporal (incluant les structures médiales et néocorticales) était plus élevée pour les réminiscences que pendant les périodes de base pré-stimulation ou qu'après les SEIC contrôles et les SEIC négatives, dans les différentes bandes de fréquence. Le couplage fonctionnel variait selon le type de réminiscences, la complexité et la richesse des souvenirs. Surtout, dans les bandes thêta et alpha, nous avons observé une tendance à une connectivité plus élevée pendant les souvenirs épisodiques que pendant les souvenirs moins contextualisés (autobiographiques sémantiques, sémantiques ou de simples éléments familiers). La post-décharge n'apparaît pas nécessaire pour l'induction de réminiscences et lorsqu'elle est présente après une SEIC, elle n'empêche pas une augmentation de connectivité supérieure lors des réminiscences entre les différentes structures du lobe temporal, par rapport aux autres SEIC.

## **Conclusions**

Ces analyses des brefs moments ecphoriques déclenchés par une SEIC sont une nouvelle preuve soutenant que le rappel de souvenirs complexes, autobiographiques notamment, nécessite la coordination d'assemblées neuronales distribuées néocorticales et du lobe temporal médial. Ces résultats sont également cohérents avec la théorie des « multiplexed memories » puisqu'une connectivité supérieure dans différentes bandes de fréquences (et pas seulement le thêta) est associée aux réminiscences et qu'elle est différente dans chaque bande de fréquence pour chaque type de souvenirs. Ces données suggèrent que les SEIC induisent des souvenirs en recréant les mêmes réseaux et les mêmes schémas neuronaux que ceux de la cognition « normale ».

---

## **Travaux en cours**

- Poursuite des analyses en reprenant les théories des réseaux, tentative d'identification de hubs prédominant
- Meilleures identification des variations de connectivité dans les bandes thêta et alpha entre les lobes temporaux et médiaux

# Trapping ecological and autobiographical memories with intracranial electrical brain stimulation

*Jonathan Curot <sup>a,b,c</sup>, Luc Valton <sup>a,b</sup>, Marie Denuelle <sup>a</sup>, Jean-Christophe Sol <sup>a,c</sup>, Elodie Despouy <sup>b,c</sup>,  
Christian Bénar <sup>e,f</sup>, Jérémie Pariente <sup>a,c,d</sup>, Fabrice Bartolomei <sup>e,f,g</sup>, Emmanuel J. Barbeau <sup>b,c</sup>.*

*a -Toulouse University Hospital, France*

*b - Centre de recherche Cerveau et Cognition (CerCo), CNRS, UMR5549, France*

*c - University of Toulouse, France*

*d - INSERM, U1214, TONIC, Toulouse Mind and Brain Institute, France*

*e - INSERM, U751, Marseille, France*

*f - Aix-Marseille University, France*

*g - Marseille University Hospital, France*

## ABBREVIATIONS

AD: Afterdischarge

EBS: Electrical Brain Stimulation

IEEG: Intracranial electroencephalogram

MRI: Magnetic Resonance Imagery

MWW: Mann Whitney Wilcoxon test

SEEG: Stereoelectroencephalography

## ABSTRACT

### Introduction

Recall of long-term memories and more precisely ecphory (the precise moment recollection of a past event cued by a trigger, such as a picture or an odor) are difficult to reproduce experimentally in the lab. Thus, neural correlates of ecphory are poorly known. However some epileptic patients can experience reminiscences after direct electrical brain stimulation (EBS). Transient “brain states”, which can be assimilated to ecphory, can then be isolated and “trapped” using intracerebral EEG recordings. These recordings are a unique and precious tool to explore long-term memory mechanisms.

Few case-reports suggest that the recollection of vivid memories after EBS of the cortex may rely on wide networks of brain areas that transiently synchronize and which would include the amygdala, the hippocampus, the perirhinal cortex, but also extra-temporal structures such as the visual cortex. Theta oscillations may play a major role in this synchronization. However, only a few data support these results and only theta band synchronization was observed, which does not match modern “multiplexed memories” theory, postulating that different frequency bands simultaneously and in a similar network underlie successful memory retrieval and support different types of information composing complex memories.

We hypothesized (1) that the complexity of the network should vary depending on the complexity and the richness of the content of the reminiscences. (2) Furthermore, these networks should be different depending on the nature of the memory recalled. (3) As a consequence, these reminiscences should fit the modern “multiplexed memories” theory.

### Methods

We collected the largest collection of reminiscences induced by EBS to date, including various types of memories. Non-linear correlation EEG analyzes were used to isolate transient activated networks (9 nodes were selected inside temporal lobes), using intracranial EEG signals (broadband and filtered in different frequency bands, from delta to gamma). We compared them with other experiential phenomena induced by EBS (control EBS) and negative EBS on the same locations. We also compared reminiscences with afterdischarge (AD) or without AD to clarify its role.

### Results

17 reminiscences (2 episodic memories, 10 personal semantics, 2 semantic memories, 5 familiar objects and 1 déjà-rêvé) in 6 epileptic patients were compared with 18 control EBS and 18 neg EBS. Mean connectivity between widely distributed bilateral temporal, medial and lateral cortices, was higher for reminiscence periods than during the corresponding baseline periods, control periods and negative periods across all frequency subbands. Functional coupling varied according to the type of reminiscences, to the complexity and to the richness of the reminiscences. Especially in the theta and alpha bands, we observed a trend for a higher connectivity during episodic memories than during personal semantics, semantic memories or just familiar elements. AD is not necessary and when present after EBS, it does not prevent network activation and higher connectivity during reminiscences than other EBS.

### Conclusion

These analyses of brief ecphoric moments triggered by EBS are new evidence to support that recollecting autobiographical memories require the coordination of distributed neocortical assemblies and medial temporal lobe. These results also fit the multiplexed memories theory, since a higher connectivity in different frequency bands was associated with these reminiscences and used to be different for each type of memory. All these results suggest that EBS may be able to induce memories by recreating the same network and neural patterns as normal cognition.



## INTRODUCTION

Marcel Proust has described the most famous example of ecphory: a mouthful of madeleine dipped in the tea leading suddenly to a mental time travel to his childhood. Studying such sudden rich reminiscences without any effortful mental retrieval, similar to what we can all experience in our everyday life, is a sort of Graal for researchers interested in episodic memory neural mechanisms. The retrieval of long-term memories is very difficult to reproduce experimentally in the lab. This is especially true for autobiographical memories, which are highly personal and subjective memories. It is even more true if we consider episodic memories, which integrate a complex combination of perceptual details, emotional valence and mental time travelling (Tulving, 2002). Gathering all these characteristics in a reproducible experimental paradigm is currently very difficult.

However, some epileptic patients can experience sudden reminiscences after direct brain electrical brain stimulation (EBS). Transient “brain states” which can be assimilated to ecphory (Tulving et al., 1983; Steinvorth et al., 2006) can then be isolated and “trapped” using intracranial EEG recordings. These reminiscences can be of different types, covering the major systems of declarative memory (e.g. semantic and episodic memories). The simultaneous recording of the intracranial EEG can be a unique and precious tool to explore long-term memory mechanisms. They are one of the major source of inspiration for trials aiming at modulating our memory networks to improve human memory abilities (Hamani et al., 2008; Laxton et al., 2010; Suthana and Fried, 2014). Nevertheless, a routine treatment for neurodegenerative disorders or irreversible brain lesions is not for a close future. Although memory networks seem to be inducible in a predictive way, we are still unable to easily induce and reproduce memories with EBS (Curot et al., 2017; Sreekumar et al., 2017). Optimal parameters have not been identified yet. Moreover, neuromodulation of memory networks leads to contradictory results (Suthana et al., 2012; Jacobs et al., 2016;) and when efficient to only small improvement on cognitive scores at the limit of significance (Fell et al., 2013; Koubeissi et al., 2013). One of the main reasons for all these weaknesses is a lack of knowledge about the effects of EBS from neuronal scale to large scale networks (Borchers et al., 2012; McIntyre and Anderson, 2016; Sreekumar et al., 2017), especially during the brief moment of ecphory.

Gloor in 1990 hypothesized that the induction of memory after EBS could depend of the activation of a specific pattern of connectivity in widely distributed neural networks. This matrix may be composed of sparse activated and inhibited neuronal populations, representing the substrate of a specific previous event but in a hazy version. This is highly coherent with current networks theories postulating that the emergence of a cognitive moment relies on the coordination of scattered mosaics of functionally specialized brain regions (Nyberg et al., 1996; Eichenbaum, 2000; Varela et al., 2001;

Buzsáki, 2004; Eichenbaum et al., 2007; Sporns, 2014). Gloor postulated that the whole matrix could emerge even if only one of its subunits was stimulated. Moreover, this matrix could tolerate considerable amount of “interference by noise” which may explain that, despite degradation across time or interference with epileptic activity, only a fragmentary but recognizable perceptual content of experiential phenomena could be activated by EBS. Unfortunately, he did not analyze intracranial EEG to get evidence for such hypothesis.

Only 3 cases reports analyzed EEG signal during the few seconds corresponding to the reminiscences induced by EBS (Barbeau et al., 2005; Bartolomei et al., 2017) or at the same location as EBS during a purposefully designed memory task (Jacobs et al., 2012). Linear or nonlinear correlations between EEG signals from various locations can be computed to analyze the functional coupling between these region and define networks corresponding to brief ecphoric brain states (Barbeau et al., 2005; Bartolomei et al., 2016). Vivid memories emerged only when various brain structures including the perirhinal region, the hippocampus, other limbic structures as well as a primary visual area were involved in an after-discharge (AD) and when they were synchronized in the theta range (Barbeau et al., 2005). Rhinal cortex or amygdala seems to have a prominent role in the activation of this large network (Barbeau et al., 2005; Bartolomei et al., 2016; Curot et al., 2017). Furthermore, high frequency EBS may reproduce normal pattern of activity in the gamma range in one of the subunit of the memory network (Jacobs et al., 2012). Only a limited number of studies are thus available to date, each relying on a single case and several questions remain unanswered.

First, EBS can induce a wide range of memory types, from familiar element poorly contextualized, to episodic memories with a detailed content and a clear localization in time and space (Curot et al., 2017). Modern conceptions of long-term memory divide it in several systems, which are supposed to rely on different networks. However, the neural correlates of the reminiscences induced by EBS have never been considered according to the type of memory they induce. In addition, memories have often been mixed for analyses and confounded with other experiential phenomena, such as déjà-vu, despite a different phenomenology and probable specific networks (Illman et al., 2012; Moulin, 2017). Second, EBS can also induce memories without any AD visible on intracranial EEG, questioning the real widespread changes induced by EBS. The role of the AD is in fact still debated: essential (Halgren et al., 1978; Barbeau et al., 2005) or inhibitory (Vignal et al., 2007).

In line with Gloor’s matrix theory, we hypothesized (1) that the complexity of the network should vary depending on the complexity and the richness of the content of the reminiscences. (2) Furthermore, these networks should be different depending on the nature of the memory recalled. (3) As a consequence, these reminiscences should fit the modern “multiplexed memories” theory, postulating that different frequency bands in a similar network and simultaneously underlie successful

memory retrieval (Knight and Eichenbaum, 2013; Watrous and Ekstrom, 2014). However this theory was only tested with rare laboratory paradigms (Watrous et al., 2013).

To test these hypotheses, we collected the largest collection of reminiscences induced by EBS to date, including various types of memories, and analyze functional coupling across various brain areas during their emergence. We compared them with other experiential phenomena induced by EBS and negative EBS on the same locations. We also compared reminiscences with AD or without AD to clarify its role. Such a comparison between different EBS and different types of memories has never been done before to our knowledge but has major importance. A better understanding of the neural correlates of such memories and ecphory induced by EBS could improve our thoughts about the best ways to activate memory networks.

## **METHODS**

### **Patients' selection**

We first identified EBS-induced experiential phenomena in the entire stereoelectroencephalography (SEEG) databases of two French epilepsy surgery centers (Marseille and Toulouse) between 2003 and 2016. All patients suffered from partial epilepsy and anticonvulsant drugs failed to control their seizures. The exact location of the epileptogenic zone could not be specified by non-invasive assessments including clinical evaluation, neuropsychological assessment, MRI, surface video-EEG, functional imagery such as 18-FDG positron emission tomography and ictal single positron emission cerebral tomography in some patients. Each patient received detailed information about the objectives of the SEEG technique before intracerebral electrode implantation. They also received information about the objective of the EBS, which is a standard clinical procedure and consists in stimulating the brain areas sampled with the intracerebral electrodes in order to assess the local propensity of these brain areas to induce seizures and to allow functional mapping. They signed an informed consent form agreeing to the implantation. Patients were retrospectively selected if they reported experiential phenomena corresponding to the inclusion criteria defined below during EBS. The use of the data included in our study was approved by the institutional Review Board of the French Institute of Health (IRB00003888, FWA00005831). Intracranial EEG electrodes were implanted stereotactically according to Talairach's method (Talairach et al., 1992). Patients' clinical data are provided in Table 1.

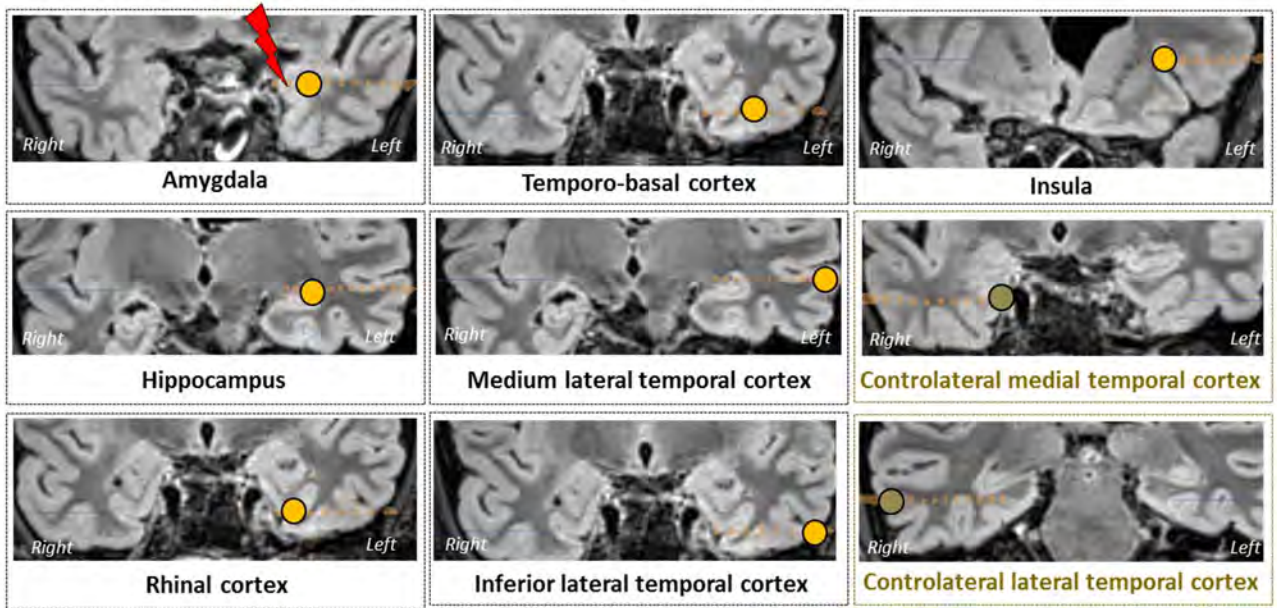
## **Electrode implantation, locations and definition of regions**

The choice of electrode location was based solely on pre-SEEG clinical observations and on hypotheses about the location of the EZ based on non-invasive assessment. Thus, this type of electrode was implanted only for clinical purpose. Semi-rigid multilead clinical depth macroelectrodes (DIXI Medical, France or Alcis, France). They have a diameter of 0.8 mm and contained 5-18 contacts (platinum/iridium) 2 mm long and 1.5 mm apart. The location of each electrode contact was based on a post-operative CT-scan/pre-operative MRI data fusion according to previous studies (Bartolomei et al., 2004; Evangelista et al., 2015). The resolution of these data fusion allows a visual control of the anatomical location of each contact and its location in the gray or white matter (Figure 1).

As tailored implantations are performed for each SEEG, the global mapping of electrodes is specific to each patient. Our aim was to analyze the statistical interdependencies between bipolar signals exploring different regions of interest. To allow comparisons across patients, a selection of contacts in a similar location had to be done. Therefore, we first and a priori selected 9 locations (nodes): the most frequently implanted across these patients and belonging to the declarative memory systems (Figures 1 and 2) (Eichenbaum et al., 2007; Dickerson and Eichenbaum, 2010). The pairs of contacts where EBS were applied were excluded because of the EBS artifact impeding EEG analyses.

The 9 following nodes could be selected in each patient: seven in the ipsilateral hemisphere to EBS: amygdala, hippocampus, rhinal cortex (including entorhinal or perirhinal cortex), superior lateral cortex, and inferior lateral cortex, anterior temporo-basal cortex and insula; and two in the contralateral hemisphere: one medial temporal lobe contact (including amygdala, rhinal cortex or hippocampus) and one lateral temporal lobe contact. The EBS inducing reminiscences had to be performed on one of these nodes. One patient (MMT) experienced several reminiscences after amygdala but also after medial temporal pole EBS, we therefore also kept temporal pole EBS in her case. We are aware that the study of other nodes would have been relevant, such as the posterior cingulate or prefrontal medial cortex, but these locations were insufficiently and inconstantly implanted among patients to allow suitable comparisons.

#### Nodes selected for patient MMT6



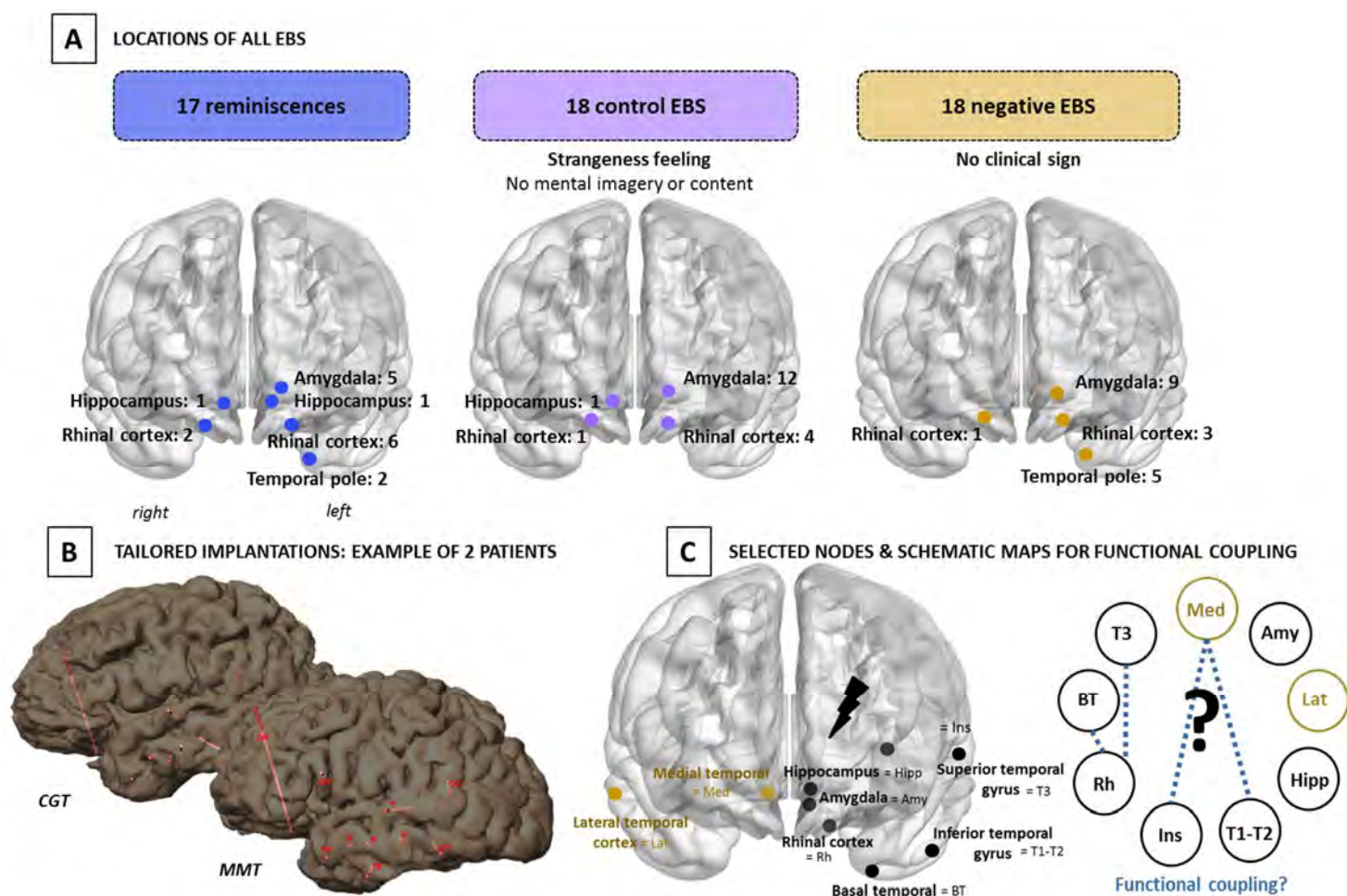
**Figure 1: Locations of nodes selected on post-operative CT-scan/pre-operative MRI fusions (T2 FLAIR) on coronal views. Example of patient MMT.**

*(MMT reported reminiscences essentially after amygdala EBS. She also experienced few reminiscences after temporal pole EBS).*

#### SEEG recordings and electrical brain stimulations

Signals were recorded on a 128 channels Deltamed™ system (Marseille) or Micromed System (Toulouse), sampled at 256 Hz or 512 Hz with no digital filter. Two hardware filters are a high-pass filter (cut-off frequency equal to 0.16 Hz at –3 dB) and a first-order low-pass filter (cut-off frequency equal to 97 Hz at –3 dB) to avoid aliasing.

During clinical procedure, high frequency EBS at 50 Hz or low frequency EBS at 1Hz (pulse duration 1 msec) were applied in a bipolar fashion to each contact in the gray and white matter, generally during a 5-s period for high frequency EBS and 10-s for low frequency EBS. Only EBS applied in the gray matter were selected for this study. The current was gradually increased from 0.5 to 2.5 mA from an EBS to another. These are the standard electrical parameters used in clinical practice in French epilepsy centers (Trébuchon and Chauvel, 2016; Isnard et al., 2018). Patients were not aware of when EBS was applied and the standard protocol included mock trials in which the patients were asked if they had felt anything when no EBS was applied. Each site was stimulated a variable number of times depending on clinical constraints and the initial clinical EBS results. The phenomena induced by EBS reported in this study are those collected during this standard clinical procedure.



**Figure 2: EBS locations and selected nodes across tailored implantations for analyses of functional coupling.**

A: The number of each EBS included for analyses for each location and each type of effect is represented on schematic brain maps. B: Example of implantations of 2 patients (CGT and MMT) to illustrate the variability of electrodes position across patients (Global view of the left hemisphere). Electrodes are colored dots and lines. Such variations are also observed for each patient on the contralateral hemisphere. C: The nodes constantly found across all patients and selected are represented on a schematic brain and on a circle graph. 7 nodes are located on the same hemisphere as EBS; Amy: Amygdala, Hipp: Hippocampus, T1-T2: inferior or medium temporal gyrus, T3: superior temporal gyrus, Ins: Insula, Rh: Rhinal cortex, BT: Baso-temporal cortex; 2 nodes are contralateral to EBS Med: Medial temporal cortex, Lat: Lateral temporal cortex.

## Classification of experiential phenomena

We analyzed the content of each memory, thanks to a detailed interview of each patient and reviewing of video-monitoring. We classified them as reminiscence, control or negative EBS. This classification was solely based on the content and phenomenology of each phenomenon, not on EEG.

*Reminiscences* follow the following criteria (as defined in one of our previous study (Curot et al., 2017):

1. A content: visual or auditory content or both, which could be more or less elaborate.
2. A relation with memory.
3. Induced by EBS.

We then classified those memories according to the type of memory, following the classification proposed in a previous published work based on modern conceptions of long-term memory. We

distinguished *episodic memories, personal semantics, semantic memories, familiar elements and déjà-rêvé* (Curot et al., 2017, 2018), Table 2 for examples.

We selected only EBS which induced a reminiscence in patients who also experienced at least another experiential phenomenon by an EBS on the same location and/or a negative EBS on the same location. The number of control or negative EBS is therefore heterogeneous among patients.

*Control EBS* included other experiential phenomena, which are not memories. They all were devoid of any mental imagery and couldn't be defined as memories. They had to be induced by an EBS on the same location as the reminiscence for each patient. In this category were gathered:

1. Déjà-vu and déjà-vécu phenomena: those that are devoid of any content or mental imagery and consist of a subjective sense of familiarity or a feeling of recollection for an objectively new situation (Illman et al., 2012; O'Connor et al., 2010),
2. Strangeness feeling,
3. Transient amnesia,
4. A familiar odor, but devoid of any other mental content (no visual mental imagery, no sense of recollection, no precise contextualization in time and space).

*Negative EBS* induced no particular phenomena or no clinical sign. They had to be induced by an EBS on the same location as the reminiscences for each patient.

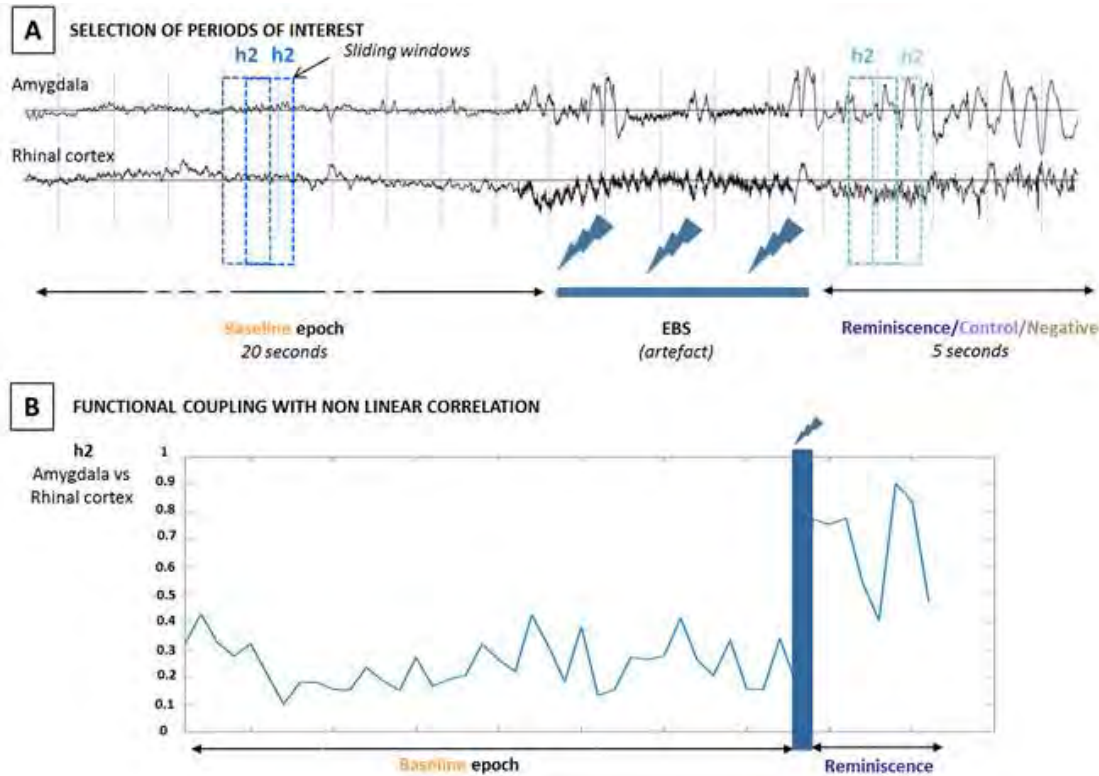
### **Selection of periods of interest**

For each EBS, two periods of interests were selected (Figure 3):

- *A baseline epoch (baseline)*, lasting 20 seconds before the stimulation (ending at the onset of the EBS). Patients could be at rest or reading a magazine, but did not perform any specific cognitive task. They were not aware of the moment EBS were applied. This period is similar as Bartolomei et al.'s study of déjà-vu (2012).
- *A post-EBS epoch*, lasting 5 seconds, beginning after EBS offset, and corresponding either to a reminiscence (*reminiscence*), a negative EBS (*negative*) or another experiential phenomenon (*control*). This duration is similar to the post-EBS period chosen in Barbeau et al.'s study (Barbeau et al., 2005). It is impossible to know exactly the precise onset of the memory and of mental imagery in our patients. It may also happen during the EBS artefact. However, like in previous studies (Barbeau et al., 2005; Bartolomei et al., 2012, 2016), we voluntarily did not analyze EEG during EBS to avoid EBS artefact and we chose the first seconds right after EBS when patients used to verbalize their experience. The post-EBS could include or not an AD, which is defined as transient EEG changes after EBS, easily observed on intracranial recording and corresponding to a burst of epileptiform activity induced by EBS. AD can be confined to



the electrodes that are stimulated, but it can also spread to other brain areas, with or without clinical symptoms (Kovac et al., 2016; Liu et al., 2017). Analyses were performed both with reminiscence that had or had not AD.



**Figure 3: Selection of periods of interest and computation of functional coupling between two nodes.** Example in one patient (MMT) and in one pair of nodes (amygdala and rhinal cortex, homolateral to the EBS location).

### Analysis of functional coupling

Synchronization measures between EEG signals recorded from different brain regions can be used to characterize functional networks involved in specific cognitive functions, especially in memories or déjà-vu induced by EBS (Barbeau et al., 2005; Bartolomei et al., 2012, 2016). The basic idea is to estimate a statistical relationship between signals and to interpret results in terms of functional coupling between neural assemblies. In the present work, non-linear regression analysis (estimation of  $h_2$  coefficient) (Pijn and Da Silva, 1993; Bartolomei et al., 2012; Evangelista et al., 2015) was used to study the functional connectivity between the 9 nodes selected. Main practical applications of this method have concerned epileptic activity analyses both in animals and in humans (Wendling et al., 2001; Arthuis et al., 2009; Guye et al., 2006). This method has also been used efficiently for experiential phenomena induced by EBS (Bartolomei et al., 2012, 2016). We used the



Anywave Toolbox to compute  $h_2$  coefficients (Colombet et al., 2015). An example is provided in Figure 3.

This method is a pair-wise approach to measure interdependency between EEG signals: the amplitude of a signal  $Y$  is described as a function of the amplitude of a signal  $X$  using a non-linear regression curve and to compute the variance of  $Y$  that is explained, or predicted, by  $X$  according to this regression curve. A numerical approximation of the non-linear regression curve is obtained by describing the scatterplot of  $Y$  vs.  $X$  by segments of linear regression curves.  $h_{2xy}$  takes its values between 0 and 1. Low values of  $h_{2xy}$  denote that signals  $X$  and  $Y$  are independent. On the opposite, high values of  $h_{2xy}$  mean that the signals  $X$  and  $Y$  are dependent. And vice versa from  $Y$  to  $X$ . The nonlinear regression analysis method provides two quantities, namely the nonlinear correlation coefficient  $h_{2xy}$  and  $h_{2yx}$ .

Depth-EEG signals are highly non-stationary during stimulation procedures. Changes induced by EBS are transient and often abrupt. To cope with this feature, the analysis of pre- and post-EBS periods use a sliding window. Sliding windows lasting one second with steps of 0.5 seconds between each sliding windows were chosen. A non-linear correlation coefficient ( $h_{2xy}$  and  $h_{2yx}$ ) is obtained on each window sliding on the signal. For more details about this method, see previous works (Bartolomei et al., 2012; Evangelista et al., 2015). Either the mean or the maximum value of the couple  $h_{2xy}$ - $h_{2yx}$  for each sliding can be used depending on analyses. For the sake of simplicity, the mean nonlinear correlation coefficients  $h_{2xy}$ - $h_{2yx}$  will be simply denoted by  $h_2$  in the following, and the maximum  $h_{2max}$ . The analyses were performed on bipolar signals recorded from two adjacent contacts located in each chosen node. The  $h_2$  values were computed on broadband signals (providing a global estimation of nonlinear interdependencies) and on signals filtered in 5 subbands (Hamming finite impulse response (FIR) filters): delta (0.5–3.4 Hz), theta (3.4–7.4 Hz), alpha (7.4–12.4 Hz), beta (12.4–24 Hz) and gamma (24–97 Hz). The analysis was performed on bipolar signals recorded from two adjacent contacts located in each of the selected nodes. We voluntarily chose the same boundaries for each frequency ranges and the same parameters for sliding windows as Bartolomei et al. (Bartolomei et al., 2012), since they efficiently applied this method for a particular type of experiential phenomena (*déjà-vu*) and to allow comparisons across studies and phenomena.

## Network and statistical analyses

As a first network measure, we estimated *the global connectivity of the network*. A mean of all  $h_2$  values obtained on each period of interest across all pair of nodes was computed. The  $h_2$  values were averaged over the baseline epoch and post-EBS epoch (reminiscence, control and negative epochs). We then averaged all the mean  $h_2$  values across all nodes during each period of interest. We used a paired Wilcoxon test to compare baseline periods with post-EBS periods, and unpaired Mann Whitney Wilcoxon test to compare the post-EBS periods corresponding to the different EBS. All  $h_2$  values have been taken into account.

As a second network measure, we analyzed *the number of significant edges*. A comparison of  $h_{2max}$  values obtained during the post-EBS periods relative to the  $h_2$  max values obtained during the baseline period was computed with a Mann Whitney Wilcoxon (MWW) test. A significant edge corresponds to significant MWW obtained between two nodes after computation of these statistics. The number of significant edges reflects the degree of changes in functional coupling (higher coupling or decoupling) induced by EBS inside the global network.

These statistics were computed for each frequency subbands using scripts (Matlab R2017a). In a first step, we analyzed all EBS regardless any changes easily visible on intracranial EEG after EBS. In a second step, we separated and compared EBS followed by a visible EEG AD and EBS devoided of any AD.

## RESULTS

### The largest collection of reminiscences induced by EBS

We collected **19 reminiscences** induced by EBS in 6 patients (clinical details in Table 1): 2 episodic memories, 10 personal semantics, 2 semantic memories, 5 familiar objects and 1 déjà-rêvé. EEG recordings were analyzed for **17 reminiscences**. For two reminiscences, EEG could not be analyzed after two EBS (MPM\_R7 and MMT\_R4) because of numerous artefacts or the EEG recording accidentally stopped after EBS. Details about verbatim during reminiscence, EBS parameters and locations are available in Table 2. They were all induced by medial temporal lobe EBS (5 in left amygdala, 1 in left hippocampus, 6 in left rhinal cortex, 2 in left temporal pole, 1 in right hippocampus and 2 in rhinal cortex). **18 control EBS** were available in these patients (10 strangeness feelings, 3 déjà-vu, 3 familiar odor, 2 feelings of transitory memory loss). 12 were induced by EBS in the left amygdala, 4 in left rhinal cortex, 1 in left hippocampus, 1 in left rhinal cortex. **18 negative EBS** were collected: 9 were performed in left amygdala, 3 in left hippocampus, 5 in left temporal pole and 1 in right rhinal

cortex. An AD was observed for 12 (70.6%) reminiscences, for 3 (16.7%) controls and for 6 (35.3%) negative.

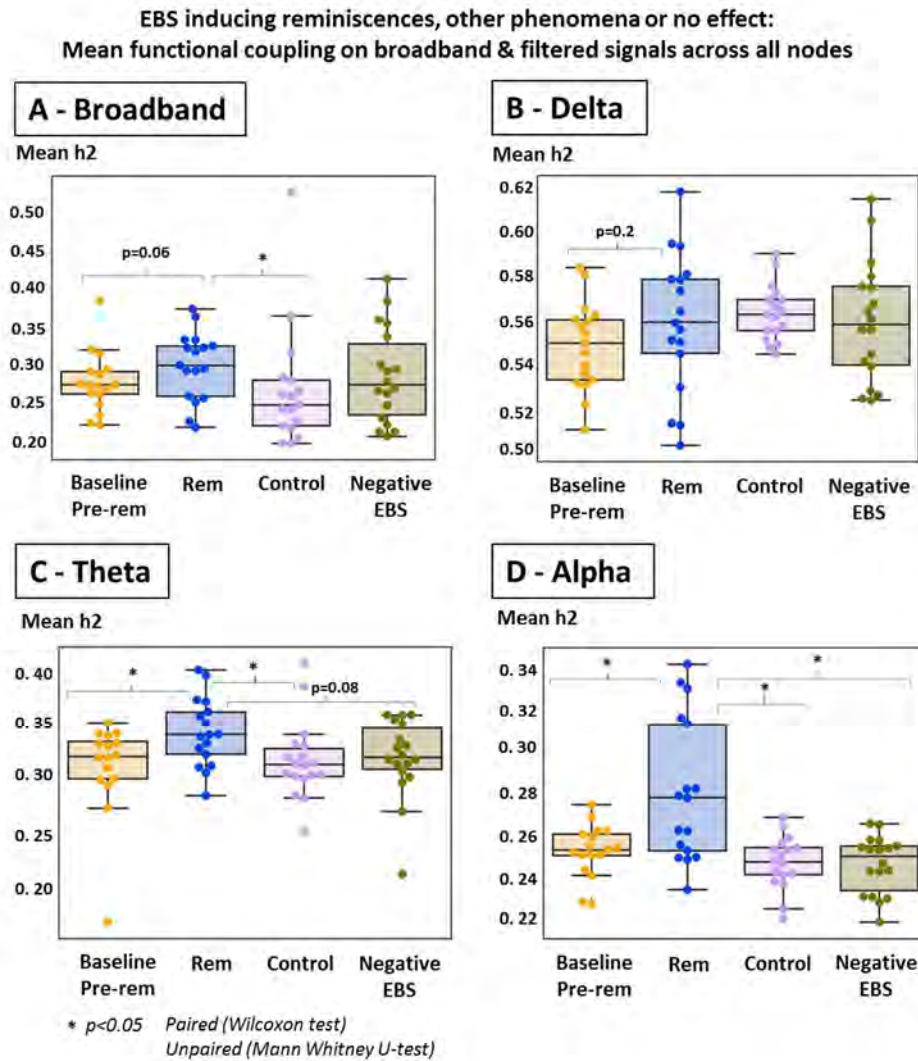
Patient	Age	Sex	Epilepsy duration	Handedness	SOZ (hemisphere/location)	Lesion (MRI result, hemisphere)	Reminiscences EBS (nb)	Control EBS (nb)	Negative EBS (nb)	Experiential phenomenon in usual seizures (y/n)
MPM	48	F	34	R	Temporal, L	Normal	7	4	2	y
CCBM	30	F	10	R	Temporal + heterotopia, B	Periventricular heterotopia, B	1	1	2	y
MST	23	F	7	R	Temporal, B	HS, R	1	1	0	n
CGT	41	F	33	R	Temporal, L	Normal	1	1	1	n
SMT	37	M	35	R	Temporal, B	Temporal Cavernoma,R/ Hippocampal dysmorphia,L	2	0	5	y
MMT	33	F	17	R	Temporal, L	HS, L	7	13	12	y

**Table 1: Patient's main clinical characteristics**  
L: left, R: right, B: bilateral

#### Global connectivity across all nodes according to the type of effects of each EBS (Figure 4)

Averaged value of all h2 values across all nodes could be computed on broadband signal for each EBS and each period of interest. Comparison across all patients shows a trend for a higher global h2 during reminiscences relative to the corresponding baseline period. Global connectivity was significantly higher during reminiscence periods than during control periods, whereas just a trend was observed for a higher connectivity during reminiscences than during negative EBS.

We then performed the same analyses in each frequency subbands to assess if connectivity is sensitive to a specific frequency range. Mean connectivity was higher for reminiscence periods than during the corresponding baseline period, control period and negative period across all frequency subbands—(reminiscence vs negative EBS,  $p=0.0006$  ; reminiscence versus control EBS,  $p=0.003$ ) and the alpha band (reminiscence vs negative EBS,  $U=57$ ,  $p=0.002$  ; reminiscence versus control EBS,  $U=54$ ,  $p=0.002$ ). For upper frequencies (beta, gamma), mean h2 values were all lower than 0.3 and were not considered further.

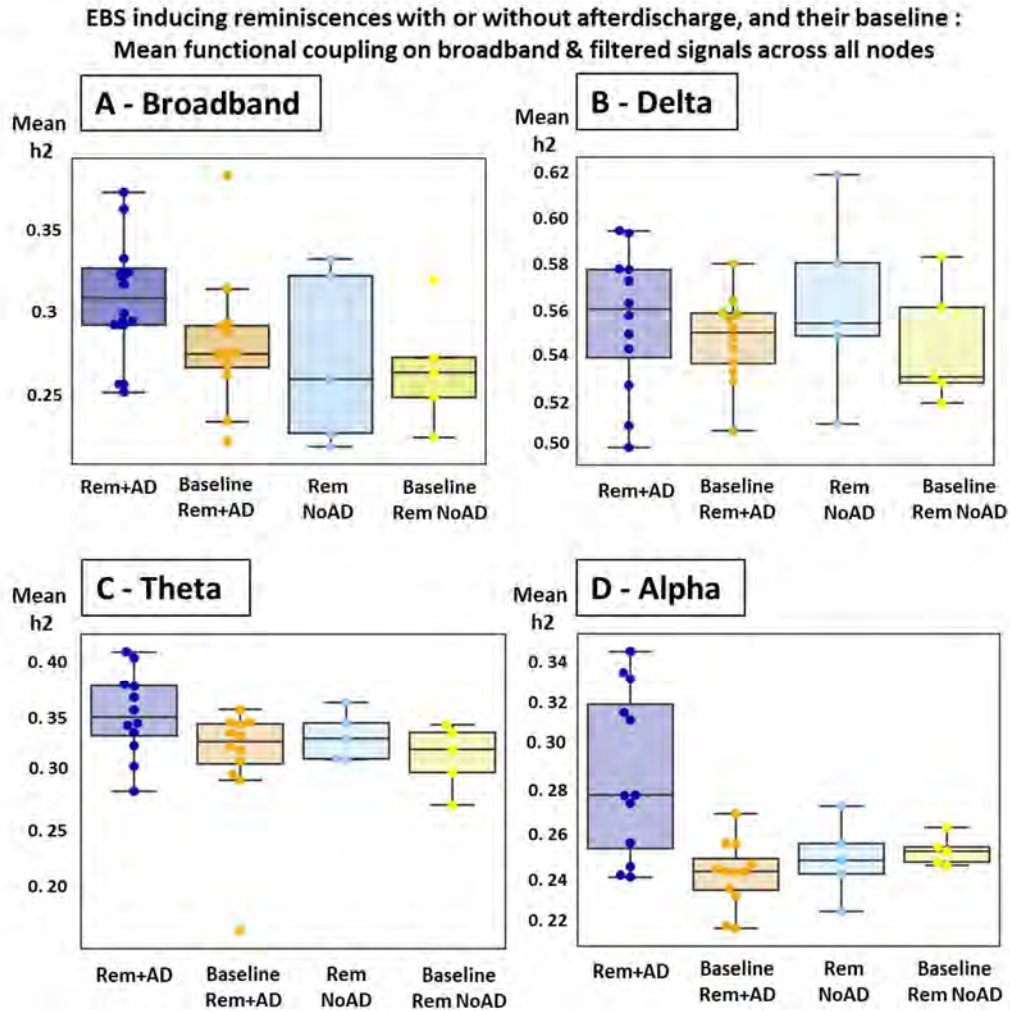


**Figure 4: Mean functional coupling on broadband and filtered signals across all nodes during reminiscences and after other EBS (control or negative).**

A higher connectivity in broadband signals and different frequency sub-bands is observed during reminiscences than other EBS. Baseline pre-rem: baseline epoch before an EBS inducing a reminiscence, Rem: reminiscence (epoch after an EBS inducing a reminiscence), Control: Control EBS (epoch after an EBS inducing another phenomenon which is not a reminiscence).

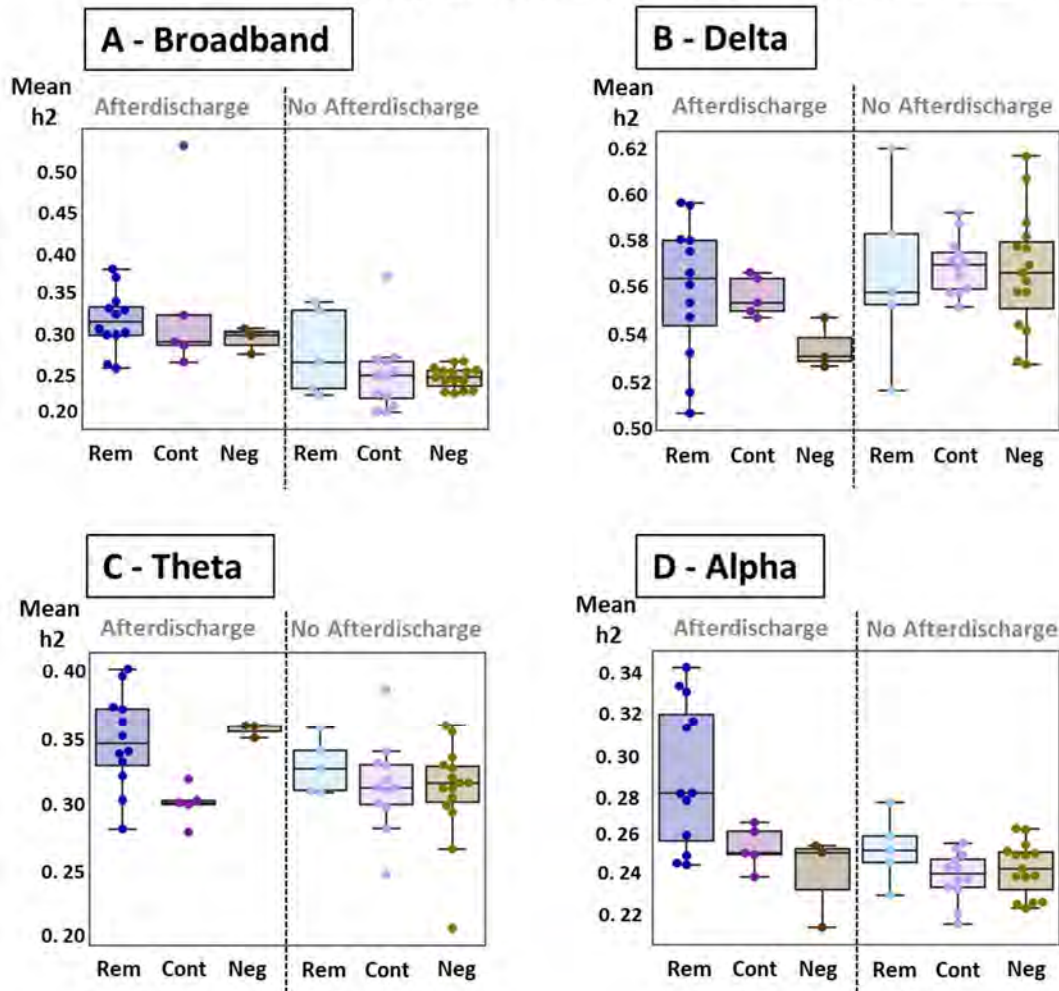
#### **Influence of the occurrence or not of an afterdischarge on global connectivity across all nodes**

The proportion of EBS with AD was higher for reminiscences (12 EBS, 70.5%) than for control EBS (5 EBS, 27.7%) and negative EBS (3 EBS, 16.6%). Mean global connectivity was higher for EBS with AD than for EBS without any AD in the different conditions (Reminiscence, Control and Negative EBS). However, mean connectivity across all nodes remained higher during reminiscences than baseline periods whether an AD occurred or not (Figure 5) and higher than control or negative EBS whether an AD occurred or not (Figure 6).



**Figure 5: Mean functional coupling on broadband and filtered signals across all nodes according to the occurrence or not of an afterdischarge during of a reminiscence post-EBS.**  
*Rem+AD: Reminiscence period with an afterdischarge, Baseline Rem+AD: Baseline period before an EBS which has induced an afterdischarge, Rem NoAD: Reminiscence period without any afterdischarge, Baseline Rem NoAD: Baseline period before an EBS which has induced a reminiscence but no afterdischarge.*

**EBS inducing reminiscences, other phenomena and no effect with or without afterdischarge:  
Mean functional coupling on broadband & filtered signals across all nodes**



**Figure 6: Mean functional coupling on broadband and filtered signals across all nodes according to the occurrence or not of an afterdischarge after different types of EBS.**

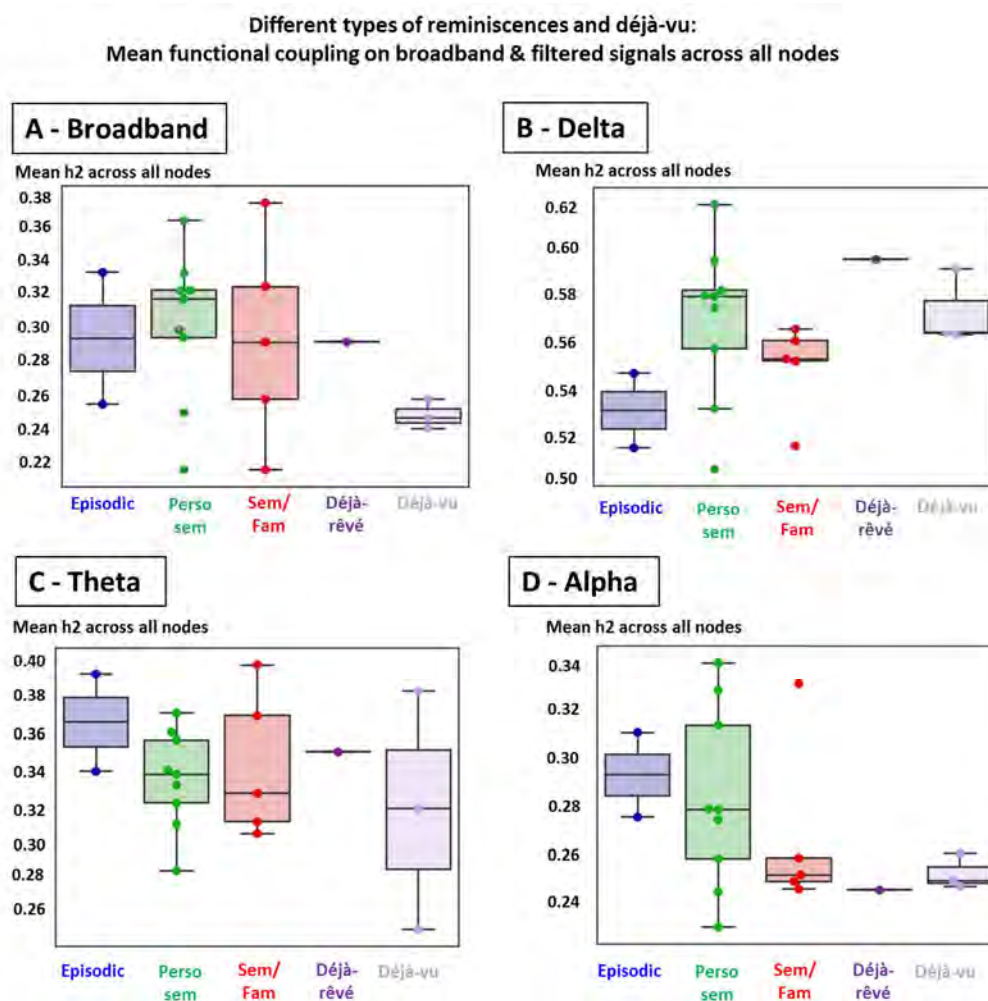
*Rem: Reminiscence period post-EBS, Cont: Control period post-EBS, Neg: Negative period post-EBS.*

### Variations of connectivity according to the type of memory and in different frequency band

Mean functional coupling on broadband and filtered signals across all nodes vary according to the type of the memories (Figure 7). Comparing each frequency band, there is not a homogeneous gradation of mean connectivity according to the type of memories. However, in the theta and the alpha bands, mean connectivity tend to vary according to the complexity of memory content: higher for episodic memories than semantic and familiar elements.

As we observed significant differences in global connectivity between different types of EBS (Figure 4), in the theta and in the alpha band, we also focused on these two frequency bands for a comparison of connectivity before and after EBS. Considering the theta band, the number of

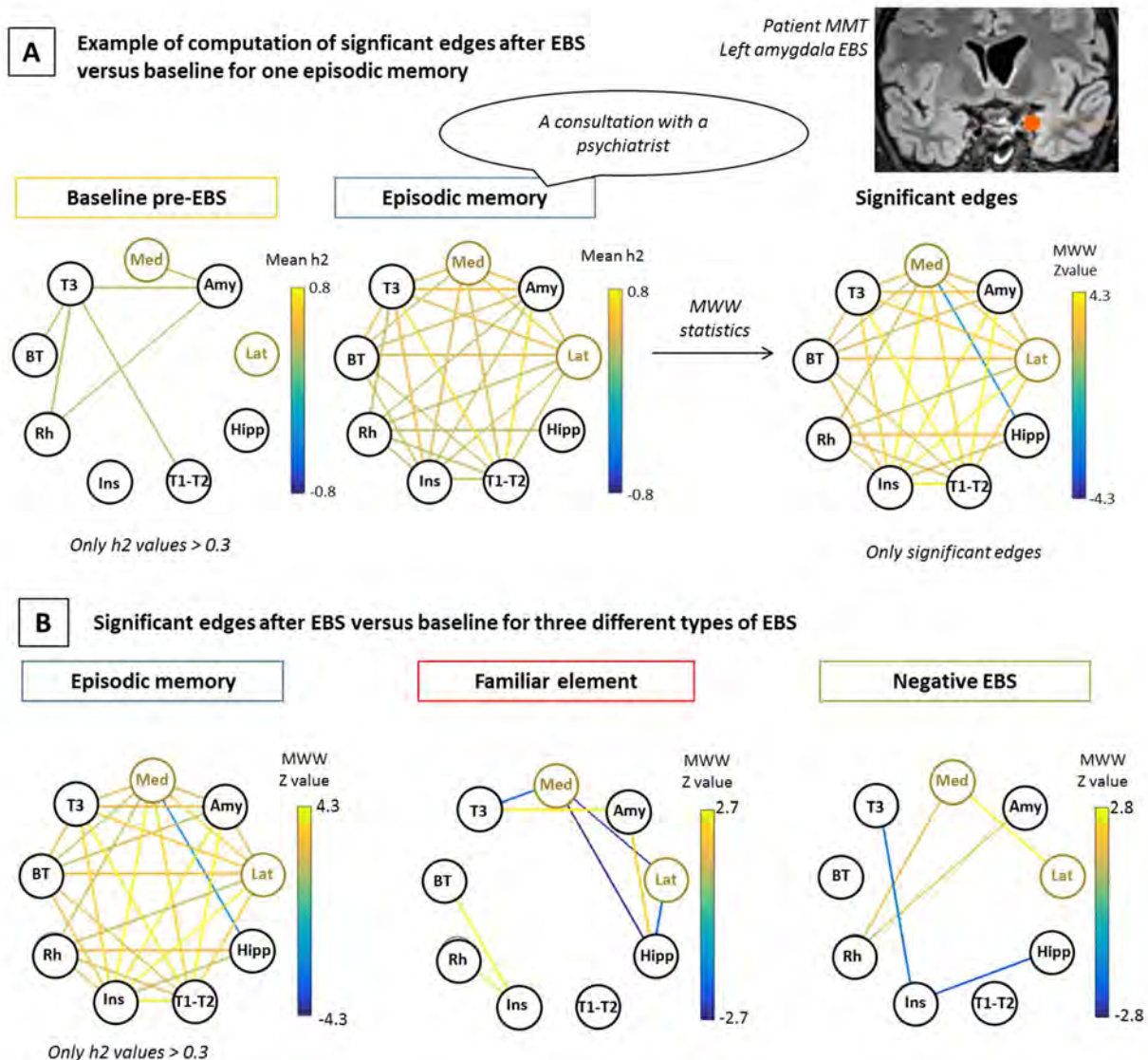
significant edges between post-EBS and pre-EBS periods (for an example see Figure 8) increased in parallel to the complexity and content of memories, and was higher for memories than for control or negative EBS (Figure 9). Although the number of memories is low, the number of significant edges was higher for episodic memories than personal semantics, and even higher than familiar memories.



**Figure 7: Mean functional coupling on broadband and filtered signals across all nodes according to the type of reminiscence, compared with déjà-vu.**

*Episodic: Episodic memories, Perso Sem: Personal semantics, Fam: Familiar objects or elements, Sem: Semantic memories.*

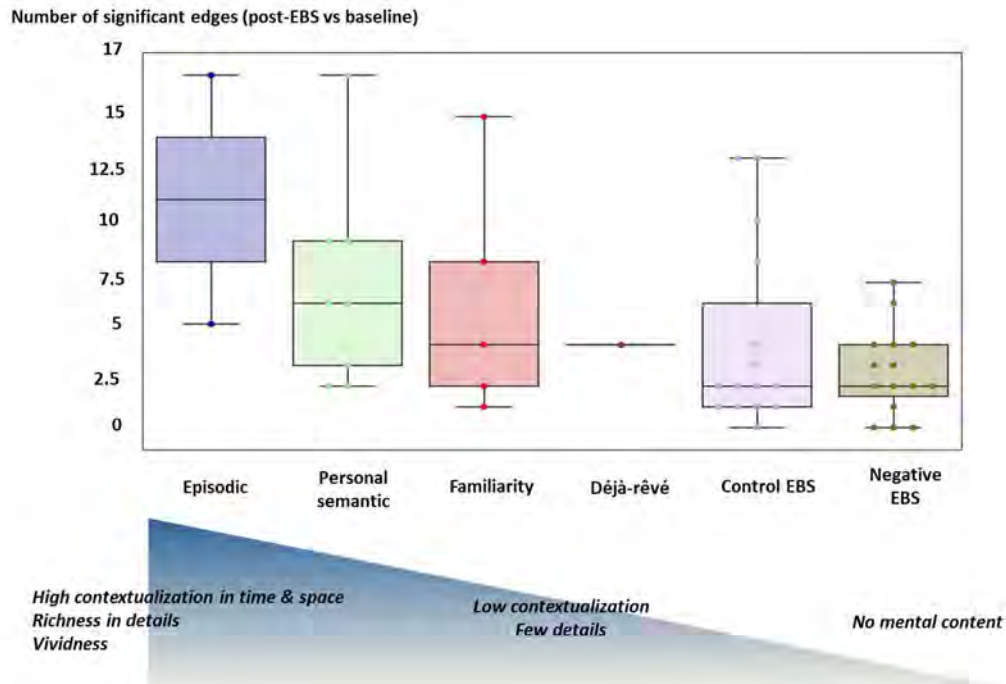




**Figure 8: Examples of computation of significant edges after EBS versus baseline in the theta band (patient MMT).**

Like in previous works, we used a threshold for figures (to avoid overloaded figures) and only represented the most meaningful connections with  $h^2$  values that were higher than 0.3 (Evangelista et al., 2015). A: Example of significant edges after comparison of post-EBS period and baseline period for a left amygdala EBS which induced an episodic memory. B: Significant edges after comparison of post-EBS period and baseline period for an EBS inducing an episodic memory (the same as A), an EBS inducing a familiar element (MMT\_R2) and a negative EBS. Example of MWW: Mann Whitney Wilcoxon.





**Figure 9: Significant edges after comparison of post-EBS period versus baseline period in the theta band. The number of significant edges increases in parallel to the complexity of reminiscences.**

## DISCUSSION

### A rare model and an incomparable material for trapping ecphory

We collected the largest collection of reminiscences induced by EBS in epileptic patients to date and performed network analyses. These reminiscences could be very rich, vivid and of different types.

In the clinic, as well as in the scientific literature, the recall of autobiographical memory is mostly assessed using various “artificial” tests: lists of words such as the Crovitz and Schiffman technique (Crovitz and Schiffman, 1974), fluencies and open questions related to several periods of life or to specific themes (Kopelman et al., 1989; Levine et al., 2002; Desgranges et al., 2003; Piolino, 2008). Other paradigms used sentences or photographs related to the subject to trigger ecphoric processes, but such paradigms do not allow a precise temporal isolation of ecphory and may integrate effortful mental search processes (Steinvorth et al., 2006). Building such tasks may also require an interview of participants shortly before the experiment, which can modify the remote character of the memories that will be assessed, because memories may be reencoded each time we remember it. Most tests ultimately seem far from everyday life, and focus on partial features without taking into account all the richness and the spatio-temporal content of episodic memories.

Our data are testimony that trapping EEG after EBS is a precious complementary tool to explore long-term memory networks, since they are probably the only way to catch with a high spatio-temporal resolution the immediacy of such ecphoric moments. Their analyses prevent the biases previously stated. There is no effortful retrieval since most patients are surprised by their sudden and unexpected appearance. Moreover, “buried” memories that may never have been retrieved by an explicit or implicit memory tasks can be analyzed: for instance, Patient MPM’s yellow room or the “Roca” tap emerging reported by patient MMT.

### **A higher synchronization in a wide temporal network after EBS inducing memories than other EBS**

Our results demonstrate that global functional coupling is higher after EBS inducing reminiscences than other EBS. Such a result has never been demonstrated before. We observed that functional coupling varies according to the type of reminiscences. The functional coupling between widespread temporal areas increase in parallel to the complexity and to the richness of the reminiscences in the theta band: we observed a trend for a higher connectivity during episodic memories than during personal semantics, semantic memories or just familiar elements. Episodic memories are highly contextualized in time and space, vivid and rich in perceptive details. Although low contextualized, personal semantics integrates partially this kind of information (Renoult et al., 2012), whereas semantic memories and familiar elements are devoid of any detailed temporal and spatial context. The connectivity within the different temporal node increased in parallel to the richness of memories. Our results are in agreement with previous EEG analyses which demonstrated that a higher phase synchrony in the theta band predicted more detailed visual imagery during retrieval of vivid autobiographical memories (Fuentemilla et al., 2014).

### **Evidence for synchronization between lateral and medial temporal cortices during ecphory**

Functional coupling increased between widely distributed bilateral temporal, medial and lateral cortices, in different frequency bands, during the brief moment corresponding to the ecphory, in comparison with the baseline state. As illustrated by the examples in Figure 7, the increase in connectivity is not limited to the medial temporal lobe and not to one hemisphere. Such results reinforce the models and electrophysiological data about of long-term memory organization which prone that recollecting episodic memories require the coordination of distributed neocortical assemblies and the medial temporal lobe (McClelland et al., 1995; Buzsáki, 1996; Köhler et al., 1998; Fuentemilla et al., 2014; Griffiths et al., 2018). They match a fMRI experiment (based on sentences to trigger ecphory) that demonstrated a large bilateral network supporting autobiographical memories

reinstatement, which involves the lateral temporal and medial temporal regions (Steinvorth et al., 2006).

This increase in functional coupling was significant in the theta band, which is in agreement with a rich literature supporting a crucial role of theta oscillation in episodic memory processes, especially in recollection (Klimesch et al., 2001). Inside the medial temporal lobe theta-gamma coupling controls transfer of information throughout the entorhinal-hippocampal network and temporally organize sequences of events within each theta cycle (Lisman and Idiart, 1995; Lisman & Jensen, 2013; Colgin, 2015). But theta oscillations are found in widespread areas and would support the binding of distributed cortical representations during recollection. They mediate a dynamic link between hippocampal and neocortical areas, allowing reinstatement of retrieved information in distributed neocortical assemblies (Guderian and Düzel, 2005; Steinvorth et al., 2010; Nyhus and Curran, 2011; Griffiths et al., 2018).

### **Multiplexed memories**

However, an increase in functional coupling during reminiscences is not limited to the theta band. We also observed a significant increase in the alpha band, compared to baseline state and to other types of EBS. We did not observe the same gradual connectivity according to the complexity of reminiscences in the alpha band. Nevertheless, the connectivity was not homogeneous in this frequency band but varied according to the different types of reminiscences.

These results would support the finger print hypothesis, that posits that different cognitive processes could manifest as distinct and frequency-specific patterns of interregional phase synchronization in large scale networks, composed of the same brain regions and at the same time (Ekstrom et al., 2011; Siegel et al., 2012). Following this assumption, our memories, especially episodic and personal semantic memories, would be “multiplexed”, not limited to a synchronization in one specific frequency band as theta (Knight and Eichenbaum, 2013; Watrous and Ekstrom, 2014). An iEEG experiment based on a virtual environment navigation task allowing the dissociate study of spatial and temporal context retrieval, demonstrated that different frequency bands supported recollection of spatial information (1–4 Hz) as opposed to temporal information (7–10 Hz) (Watrous et al., 2013). The networks associated with these different frequency bands were different but shared some major hubs: for spatial (parahippocampal-prefrontal-precuneus) and temporal (parahippocampal-prefrontal-inferior parietal) memory recall.

Our results are all the more coherent with these hypotheses: episodic memories are composed of various temporal and spatial details. Thus, they could require simultaneous theta and alpha synchronization in similar temporal areas. In addition, the major increases of connectivity were

not observed in exactly the same spectral ranges as Watrous et al.'s work (Watrous et al., 2013). Our analyses and the scarcity of reminiscences in general do not allow precision what kind of information each frequency band support during these induced reminiscences. Further analyses would also be necessary to determine the degree of synchronization between lateral temporal nodes vs medial nodes in the alpha and theta bands and according to each type of memories. Neocortical alpha/beta desynchronization and hippocampal theta/gamma synchronization are though to interact for a successful encoding and retrieval of episodic memories (Hanslmayr et al., 2016; Griffiths et al., 2018). Thus, the level of increase of connectivity in the alpha need to be further explored according to the type of memories. However, our result suggests the role of multiple frequency bands during ecphory, to allow synchronization across similar nodes and to support different types of information for complex memories.

### **Revising historical conceptions and debate about reminiscences induced by EBS**

Gloor's theory postulated that EBS activate a matrix of sparse activated and inhibited neuronal populations, representing features of individual experience. Some characteristics of this matrix are of high importance: 1- The experience is not represented by the activity of any one of the single units, but the whole matrix. 2- They tolerate a great amount of degradation. "A considerable number of elements that constitute the matrix can be inactivated, eliminated or destroyed at random and yet the representation remains recognizable" (Gloor, 1990). Thus, EBS would activate only fragmentary memories. Our results fit Gloor's matrix theory read in the light of modern conception about memory. A degradation of the matrix with the time according to Gloor, and a gradual connectivity from semantic to episodic memories according to our results, reinforce the hypothesis of a progressive semantisation of episodic memories, with the gradual formation of generic episodes with loss of information and specificity in time (Cermak, 1984; Piolino et al., 2006).

Finally, the role of AD in reminiscences is an historical debate that remained unresolved: necessary for reminiscences (Halgren et al., 1978) or having an inhibitory effect preventing the occurrence of a memory after an EBS (Vignal et al., 2007). It is still difficult to interpret the effect of activation or inhibition of such a propagated and self-perpetuating epileptiform discharge. On one hand, early studies that reported reminiscences induced EBS (Penfield, 1963; Chapman et al., 1966) used stimulation parameters intense enough to induce an AD. Penfield used to increase intensity to get AD during awake craniotomy. Previous analyses of functional coupling during reminiscences induced by EBS were computed during an AD (Barbeau et al., 2005). On another hand, in a previous work, we demonstrated that nearly one half of reminiscences were devoid of any AD visible on EEG. Thus, the occurrence of an epileptiform discharge after EBS to synchronize different brain areas is not

required for reminiscences (Curot et al., 2017). Moreover, memory impairment was obtained with EBS inducing AD (Halgren et al., 1978; Halgren and Wilson, 1985) which would rather suggest an inhibitory effect. Subthreshold EBS are now mostly used for memory modulation and were associated with memory enhancement in some experiments (Suthana et al., 2012).

Our results show that, although connectivity is higher after EBS with AD than those devoid of any AD, connectivity remains higher for reminiscence devoid of any AD than other EBS (control or negative). This suggests that AD do not prevent network activation at a non-visible scale on the EEG read in clinical routine.

## **CONCLUSION**

These analyses of brief ecphoric moments triggered by EBS are new evidence to support that recollecting autobiographical memories requires the coordination of distributed neocortical assemblies and medial temporal lobe. These results also fit the multiplexed memories theory, since a higher connectivity in different frequency bands was associated with these reminiscences and used to be different for each type of memory. All these results suggest that EBS may be able to induce memories by recreating the same network and neural patterns as normal cognition. Further analyses are required to explore the repartition and the level of increase of connectivity in the theta and the alpha band between medial temporal and lateral temporal structures, according to the type of memories.

**Table 2 : Reminiscences induced by EBS:**

Left, R: Right, Hc: Hippocampus, Rhinal: integrates entorhinal and perirhinal cortices, EBS: Electrical brain stimulation, AD: Afterdischarge

Patient_EBS	Reminiscence	Type	EBS Location	Stimulated hemisphere	AD propagation/ Duration (sec)	EBS frequency	EBS duration (sec)	Intensity (mA)
MPM_R1	Patient: I saw myself as if I was in a yellow room that I have already seen. [...] A yellow room that reminds me a hotel... No a hospital room. [...] I saw a bed, a yellow wall. The same yellow color as in the 60s. Doctor: Did you see an image, a personal souvenir? Patient: Yes. [...] It seems that it was a hospital room. There was an iron bed. [...] It is former.	Personal semantics	Entorhinal (TB'1-2)	L	L, Hc, amygdala, temporal pole/4	50 Hz	5	1
MPM_R2	Patient: I saw something I have already seen. [...] It was a building and a floor. [...] I had the feeling of having already seen it, but I cannot say it was that building at that place. [...] I saw the floor, I just saw the floor. It was a building of the 60s.	Familiarity	Entorhinal (TB'1-2)	L	L, Hc, amygdala, temporal pole, lateral temporal cortex/4	50 Hz	5	1
MPM_R3	Patient: Oh, this is not true! It comes back. It is the same room yet. It's not true. But where I was? [...] Doctor: Was it still a hospital room? Patient: Yes. Doctor: What color? Patient : Yellow.	Personal semantics	Entorhinal (TB'1-2)	L	L, Hc, amygdala, temporal pole/5	50 Hz	5	1
MPM_R4	Patient (reading a sentence about politics during SEIC): 2pm ! 2 pm! [...] That's still this story! [...] The same. I saw the same corridor style. [...] Doctor: Was it a memory? Patient: Yes, but which one? [...] I told on purpose that it was 2 pm, because I felt it had taken place on 2 pm. [...] Doctor: And was that corridor rather dark? Patient: No, the same, yellow.	Personal semantics	Entorhinal (TB'1-2)	L	L, Hc, amygdala, temporal pole/3	50 Hz	5	1.2
MPM_R5	Patient: It has returned to the room. Doctor: What has returned to the room? Patient: I returned to the room. [...] This one, with that patterns (showing the window of the hospital room), with grids. [...] The first one, the hospital room. Doctor: Was it the same room as the one where you saw yourself? The one that was yellow? Patient: Yes.	Personal semantics	Entorhinal (TB'1-2)	L	L, Hc, amygdala, rhinal cortex temporal pole/9	50 Hz	5	1.2
MPM_R6	Patient: the same. [...] The same room as earlier. [...] It was visual, something I know.	Familiarity	Entorhinal (TB'1-2)	L	L, Hc/4	50 Hz	5	0.8
MPM_R7	Patient: It starts again. [...] Like the other day. [...] The same room, the same style. Doctor: Was it yellow? Patient: Yes.	Familiarity	Entorhinal (TB'1-2)	L	L, Hc, amygdala, temporal pole/12	50 Hz	5	0.8
CGT_R1	Patient: As if I had lived something. I don't know why but it brought me back to work. [...] As if it was something I had lived earlier [...] the feeling of having already lived that at work. I saw myself in the hall.	Personal semantics	Entorhinal /Perirhinal (TB2-3)	R	R, Hc, amygdala/6	50 Hz	5	1
MST_R1	Patient: Here I feel pain (shows her epigastric region) [...] And again, it makes me feel as during seizures: that is to say that I am physically in one place and after...I'm not at the same place. I saw myself in Pibrac at my grandmother's.	Personal semantics	Hc (A2-3)	R	R, medial temporal lobe/3	50 Hz	5	0.6
CCBM_R1	Patient (reading): Now, I had a reminiscence of a dream I had few days ago. Doctor: How was this dream? Patient: Well I was like in a closed room and everything... A kind of ... In a room, I felt... it was very fleeting, I felt the atmosphere of the room in which I was in that dream ... Doctor: You felt the atmosphere but did you see the room? Patient: Yes. I saw the color. An orange color. [...]It should be a dream I have had yesterday or 2 days ago.	Déjà-rêvé	Entorhinal (TB1-2)	R	R, Hc, rhinal cortex/2	50 Hz	5	between 1-2

SMT_R1	Patient: Yeah, I feel something there. [...] Something I have already seen. Doctor: Can you explain it to me better? Patient: An image already seen in another life. [...] A picture of place...Well a place, a road where you have already been in your life. Doctor: Can you describe what you have seen? Patient: I saw Pibrac. Yeah I saw Pibrac. The main street. [...] Doctor: Where you "there"? Patient: Yeah. [...] I am in front of the bar "St Germaine", that's how it's called. I walk in front of the bar between the "Catalan" (the greengrocer) and St. Germaine (the cathedral) in Pibrac on the main street. Not far from the church and I walk. Doctor: Did it last long? Patient: No, 5-6 seconds. Doctor: Was it associated with an emotion? Patient: Yes, a well-being feeling.	Personal semantics	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	1
SMT_R2	Patient: I feel pain there (showing her upper abdomen). Doctor: Pain and what else? Patient: Something I have already seen. [...] A memory, a rendez-vous. Images that come back in my head, of a place [...] Like the car-park, close to here. [...] I felt an appointment for a festival, on a car park, with all my friends, before getting to the place. Doctor: Would you be able to localize that car park? Patient: Yes, Purpan. Patient (pointing out by the window the supermarket car park near the hospital) [...] It <i>created</i> an already-seen picture with the bus, with all the colleagues, the cars... [...] There was the bus, several cars...We are going to leave... But the more we talk of it the more I lose that image.	Episodic	Hc (B'2-3)	L	L, Hc, amygdala, rhinal cortex/40	50 Hz	5	0.8
MMT_R1	Patient: I have nausea... [...] It made me think about a cartoon... There was a little fish... In a bulb... It reminds me another seizure.... Doctor: Does it remind you something of your life? Patient: No...	Familiarity	Amygdala (A'2-3)	L	L, whole temporal lobe/40	50 Hz	5	1
MMT_R2	Patient: I have a memory of bathroom...You know, the faucets Roca®... [...] With the writing on it. [...] I saw the shop window of the bathroom furniture factory.[...] I used to pass often in front of it, when I lived in Lorca in Spain, between 13 and 21 years old.	Personal semantics	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.5
MMT_R3	Patient: Ouh... A memory I don' know what... It looks like a cotton candy... And a strange feeling in the throat... An acidity...	Familiarity	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.8
MMT_R4	Patient: I've got a memory...A memory which came back in my head... A little girl who is turning on herself... Doctor: Like dancing? Patient: Yes, with her arm like that... (She mimes her arms in the air). Doctor: Did you know her? Patient: I don't know. [...] She had a pink dress. Doctor: Was she in a familiar place? [...] Patient: I think I have already seen her. But I don' where, when...	Familiarity	Temporal pole (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.8
MMT_R5	Patient: I have a feeling of déjà-vécu... Like when I had an asthma attack [...] I had pipes (showing her nose). I don't know how to explain...This is a memory. [...] I had pipes in the nose. I felt like tingling in the nose" Doctor: Was it a specific asthma attack or did it remind you sensation during usual asthma attacks? Patient (hesitating): "A sensation..."	Personal semantics	Entorhinal (A2-3)	R	-	50 Hz	5	1.5
MMT_R6	Patient: I have a memory of having already heard something, a dialogue...[...] With an image that lasted a very short time. I think it was an image of 'Back to the future'...With the same boy I think...He was talking about hair...Doctor: Is this a movie you know well? Patient: Not so much. I have seen it...twice. [...] The last time it was before entering the hospital.	Semantic	Temporal pole (TP'4-5)	L	-	50 Hz	5	1.5
MMT_R7	Patient: Fuck... (grimacing, as if she felt nausea) Doctor: What do you feel? Patient: I don't know. [...] I had like a memory of a seizure, a memory of throat. It reminds me something I lived when I got a seizure, when my mother or my dad took me at the hospital...I think it was at Toulouse or Agen... I did not know where I was and I had a lot of nausea...I don't remember if it was my mother or my dad...I remember a psychiatric hospital..."	Episodic	Amygdala (A'2-3)	L	L, temporal lobe/32	50 Hz	5	1.5

**Table 3: Negative and Control EBS**

*L: Left, R: Right, Hc: Hippocampus, Rhinal: integrates entorhinal and perirhinal cortices, EBS: Electrical brain stimulation, AD: Afterdischarge*

Patient_EBS	Reminiscence	Type	Location	Hemisphere stimulated	AD propagation/duration	EBS frequency	EBS duration	Intensity (mA)
MPM_C1	Patient: Something but it is not déjà-vécu.	Control	Entorhinal (TB'1-2)	L	-	50 Hz	5	1
MPM_C2	A feeling of déjà-lu (already read)	Control	Entorhinal (TB'1-2)	L	L, Hc, rhinal cortex/7	50 Hz	5	1
MPM_N1	Nothing	Negative	Entorhinal (TB'1-2)	L	-	50 Hz	5	0.5
MPM_C3	Déjà-vu	Control	Entorhinal (TB'1-2)	L	L, Hc/4	50 Hz	5	0.8
MPM_C4	Déjà-vu	Control	Entorhinal (TB'1-2)	L	L, Hc, rhinal cortex, temporal pole/6	50 Hz	5	0.8
MPM_N2	Nothing	Negative	Entorhinal (TB'1-2)	L	-	50 Hz	5	0.7
CGT_C1	Nothing	Negative	Entorhinal/perirhinal (TB2-3)	R	-	1 Hz	10	3
MST_C1	A feeling of anxiety without any reminiscence	Control	Hc (A2-3)	R	-	50 Hz	5	0.6
CCBM_N1	Nothing	Negative	Entorhinal (TB1-2)	R	-	NA	NA	NA
CCBM_N2	Nothing	Negative	Entorhinal (TB1-2)	R	-	NA	NA	NA
CCBM_N3	A feeling of losing consciousness	Control	Entorhinal (TB1-2)	R	R, Hc, rhinal cortex, /5	NA	NA	NA
SMT_N1	Nothing	Negative	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	1
SMT_N2	Nothing	Negative	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.5
SMT_N3	Nothing	Negative	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	10	1
SMT_N4	Nothing	Negative	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	10	3
SMT_N5	Nothing	Negative	Hc (B'2-3)	L	-	1 Hz	10	1
MMT_N1	Nothing	Negative	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	10	1
MMT_N2	Nothing	Negative	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	10	1
MMT_N3	Nothing	Negative	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	10	3
MMT_C1	Patient: Oh... (grimacing)...A burning smell....	Control	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.8
MMT_C2	Patient (reading the Harry Potter book): I had difficulty reading. I can feel this when I have a seizure.	Control	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	40	3
MMT_C3	Patient (reading the Harry Potter book) : I have difficulty reading... I feel tingling in the nose...I see the words, I can read them but I don't understand what it means...	Control	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	40	3.5
MMT_C4	Patient: I feel dizziness. I feel like a memory lapse...no like a "white hole" ...I was thinking about an old hospitalization for a video-EEG and suddenly I... I don't know I had the feeling of forgetting...	Control	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	10	3



MMT_C5	Patient (talking about the movie she watched the day before): Forgetting! I know what I want to say but I can't. Like in some seizure. The story does not come back in my head.	Control	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	40	3
MMT_C6	Patient: The same feeling as a beginning of seizure, anxiety, nausea...	Control	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.8
MMT_N4	Nothing	Negative	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	10	2
MMT_N5	Nothing	Negative	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	10	3
MMT_N6	Nothing	Negative	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.1
MMT_C7	Patient: A nausea, a particular smell. I don't know what it is. [...] It stinks. A Destop® smell (caustic product).	Control	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.5
MMT_C8	Patient: Nausea, an odor, a bad taste [...] An unpleasant sensation...	Control	Amygdala (A'2-3)	L	L, hc, rhinal cortex	50 Hz	5	1
MMT_C9	Patient: I feel nausea... and a smell of alcohol...a dizziness...flashes in the eyes and a strange sensation	Control	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.5
MMT_C10	Patient: I feel something light. The same thing I felt a moment ago but lighter. Nausea...	Control	Amygdala (A'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.3
MMT_C11	Patient :A strange sensation, dizziness, like a beginning of seizure	Control	Amygdala (A'2-3)	L	-	1 Hz	10	3
MMT_C12	Patient: Fuck... It's a sensation I have already had. It's... It's disappearing. There is a smell mixed with nausea [...] There was no memory but a feeling of déjà-vu"	Control	Amygdala (A'2-3)	L	L, Hc, amygdala, rhinal cortex	50 Hz	5	1
MMT_N7	Nothing	Negative	Temporal pole (TP'2-3)	L	-	1 Hz	10	1
MMT_N8	Nothing	Negative	Temporal pole (TP'2-3)	L	L, amygdala, rhinal cortex	1 Hz	10	3
MMT_C13	Patient (reading the Harry Potter book): Ahhh! I want to vomit. Fuck [...] I feel nausea. I get the impression that I am in "Harry Potter"... I have nausea...I feel nervous...very nervous...A bad taste...	Control	Amygdala (A'2-3)	L	L, Hc, amygdala, rhinal cortex, temporal pole	50 Hz	5	1.5
MMT_N9	Nothing	Negative	Temporal pole (TP'2-3)	L	-	1 Hz	10	2
MMT_N10	Nothing	Negative	Temporal pole (TP'2-3)	L	-	1 Hz	10	2
MMT_N11	Nothing	Negative	Temporal pole (TP'2-3)	L	-	1 Hz	10	3
MMT_N12	Nothing	Negative	Temporal pole (TP'2-3)	L	-	50 Hz	5	0.5

## REFERENCES

- Arthuis, M., Valton, L., Régis, J., Chauvel, P., Wendling, F., Naccache, L., Bernard, C., and Bartolomei, F. (2009). Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical-subcortical synchronization. *Brain* 132, 2091–2101.
- Barbeau, E., Wendling, F., Régis, J., Duncan, R., Poncet, M., Chauvel, P., and Bartolomei, F. (2005). Recollection of vivid memories after perirhinal region stimulations: synchronization in the theta range of spatially distributed brain areas. *Neuropsychologia* 43, 1329–1337.
- Bartolomei, F., Barbeau, E., Gavaret, M., Guye, M., and McGonigal, A. (2004). Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and.
- Bartolomei, F., Barbeau, E.J., Nguyen, T., McGonigal, A., Régis, J., Chauvel, P., and Wendling, F. (2012). Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu. *Clin. Neurophysiol.* 123, 489–495.
- Bartolomei, F., Lagarde, S., Médina Villalon, S., McGonigal, A., and Benar, C.G. (2016). The “Proust phenomenon”: Odor-evoked autobiographical memories triggered by direct amygdala stimulation in human. *Cortex* 90, 173–175.
- Borchers, S., Himmelbach, M., Logothetis, N., and Karnath, H.-O. (2012). Direct electrical stimulation of human cortex - the gold standard for mapping brain functions? *Nat Rev Neurosci* 13, 63–70.
- Buzsáki, G. (1996). The Hippocampo-Neocortical Dialogue. *Cereb. Cortex* 6, 81–92.
- Buzsáki, G. (2004). Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat. Neurosci.* 7, 446–451.
- Cermak, L.S., 1984. The episodic–semantic distinction in amnesia. *Neuropsychol. Mem.* 55–62.
- Chapman, L.F., Walter, R.D., Markham, C.H., Rand, R.W., Crandall, P.H., 1966. Memory changes induced by stimulation of hippocampus or amygdala in epilepsy patients with implanted electrodes. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* 92, 50–56.
- Colgin, L.L. (2015). Theta gamma coupling in the entorhinal-hippocampal system. *Curr. Opin. Neurobiol.* 31, 45–50.
- Colombet, B., Woodman, M., Badier, J.M., and Bénar, C.G. (2015). AnyWave: A cross-platform and modular software for visualizing and processing electrophysiological signals. *J. Neurosci. Methods* 242, 118–126.
- Crovitz, H.F., and Schiffman, H. (1974). Frequency of episodic memories as a function of their age. *Bull. Psychon. Soc.* 4, 517–518.
- Curot, J., Busigny, T., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J.P., Maillard, L., Chauvel, P., Pariente, J., Trebuchon, A., Bartolomei, F., et al. (2017). Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 78, 161–177.
- Curot, J., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J.P., Maillard, L., Pariente, J., Trébuchon, A., Bartolomei, F., and Barbeau, E.J. (2018). Déjà-rêvé: Prior dreams induced by direct electrical brain stimulation. *Brain Stimul.* 11, 875–885.
- Desgranges, Â., Belliard, S., Matuszewski, V., Laleve, C., Piolino, P., Sayette, V.D. La, Eustache, F., E-universite, I., Pratique, Â., Psychologie, I. De, et al. (2003). Autobiographical memory and autonoetic consciousness : triple dissociation in neurodegenerative diseases. *Brain*.
- Dickerson, B.C., and Eichenbaum, H. (2010). The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. *Neuropsychopharmacology* 35, 86–104.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical–hippocampal system for declarative memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 1, 41–50.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A.P., and Ranganath, C. (2007). The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 123–152.
- Ekstrom, A.D., Copara, M.S., Isham, E.A., Wang, W. chun, and Yonelinas, A.P. (2011). Dissociable networks involved in spatial and temporal order source retrieval. *Neuroimage* 56, 1803–1813.
- Evangelista, E., Bénar, C., Bonini, F., Carron, R., Colombet, B., R?gis, J., and Bartolomei, F. (2015). Does the thalamo-cortical synchrony play a role in seizure termination? *Front. Neurol.* 6.

- Fell, J., Staresina, B.P., Do Lam, A.T. a, Widman, G., Helmstaedter, C., Elger, C.E., and Axmacher, N. (2013). Memory modulation by weak synchronous deep brain stimulation: A pilot study. *Brain Stimul.* 6, 270–273.
- Fuentemilla, L., Barnes, G.R., Düzel, E., and Levine, B. (2014). Theta oscillations orchestrate medial temporal lobe and neocortex in remembering autobiographical memories. *Neuroimage* 85, 730–737.
- Gloor, P. (1990). Experiential Phenomena of Temporal Lobe Epilepsy. *Brain* 113, 1673–1694.
- Griffiths, B.J., Michelmann, S., Roux, F., Chelvarajah, R., Rollings, D.T., Sawlani, V., Hamer, H., Gollwitzer, S., Kreiselmeier, G., Staresina, B., et al. (2018). Hippocampal synchrony and neocortical desynchrony cooperate to encode and retrieve episodic memories. *BioRxiv* 305698.
- Guderian, S., and Düzel, E. (2005). Induced Theta Oscillations Mediate Large-Scale Synchrony With Mediotemporal Areas During Recollection in Humans. *Hippocampus* 15, 901–912.
- Guye, M., Régis, J., Tamura, M., Wendling, F., Gonigal, A.M., Chauvel, P., and Bartolomei, F. (2006). The role of corticothalamic coupling in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 129, 1917–1928.
- Halgren, E., and Wilson, C.L. (1985). Recall deficits produced by afterdischarges in the human hippocampal formation and amygdala. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 61, 375–380.
- Halgren, E., Walter, R.D., Cherlow, D.G., and Crandall, P.H. (1978). Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 101, 83–117.
- Hamani, C., McAndrews, M.P., Cohn, M., Oh, M., Zumsteg, D., Shapiro, C.M., Wennberg, R. a, and Lozano, A.M. (2008). Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann. Neurol.* 63, 119–123.
- Hanslmayr, S., Staresina, B.P., and Bowman, H. (2016). Oscillations and Episodic Memory: Addressing the Synchronization/Desynchronization Conundrum. *Trends Neurosci.* 39, 16–25.
- Ilman, N. a., Butler, C.R., Souchay, C., and Moulin, C.J. a. (2012). Déjà Experiences in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res. Treat.* 2012, 1–15.
- Isnard, J., Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoix, H., Chassoux, F., Chipaux, M., Clémenceau, S., Colnat-Coulbois, S., Denuelle, M., et al. (2018). French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol. Clin.* 48, 5–13.
- Jacobs, J., Lega, B., and Anderson, C. (2012). Explaining how brain stimulation can evoke memories. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 553–563.
- Jacobs, J., Miller, J., Lee, S.A., Coffey, T., Watrous, A.J., Sperling, M.R., Sharan, A., Worrell, G., Berry, B., Lega, B., et al. (2016). Direct Electrical Stimulation of the Human Entorhinal Region and Hippocampus Impairs Memory. *Neuron* 92, 983–990.
- Klimesch, W., Doppelmayr, M., Yonelinas, A., Kroll, N.E.A., Lazzara, M., Röhm, D., and Gruber, W. (2001). Theta synchronization during episodic retrieval: Neural correlates of conscious awareness. *Cogn. Brain Res.* 12, 33–38.
- Knight, R.T., and Eichenbaum, H. (2013). Multiplexed memories: A view from human cortex. *Nat. Neurosci.* 16, 257–258.
- Köhler, S., McIntosh, A.R., Moscovitch, M., and Winocur, G. (1998). Functional interactions between the medial temporal lobes and posterior neocortex related to episodic memory retrieval. *Cereb. Cortex* 8, 451–461.
- Kopelman, M.D., Wilson, B.A., and Baddeley, A.D. (1989). The\_autobiographical\_memory\_interview\_A.pdf. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 11, 724–744.
- Koubeissi, M.Z., Kahrman, E., Syed, T.U., Miller, J., and Durand, D.M. (2013). Low-frequency electrical stimulation of a fiber tract in temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 74, 223–231.
- Kovac, S., Kahane, P., and Diehl, B. (2016). Clinical Neurophysiology Seizures induced by direct electrical cortical stimulation – Mechanisms and clinical considerations. *Clin. Neurophysiol.* 127, 31–39.
- Laxton, A.W., Tang-Wai, D.F., McAndrews, M.P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., Wherrett, J., Naglie, G., Hamani, C., Smith, G.S., et al. (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer’s disease. *Ann. Neurol.* 68, 521–534.
- Levine, B., Svoboda, E., Hay, J.F., Winocur, G., and Moscovitch, M. (2002). Aging and

autobiographical memory: Dissociating episodic from semantic retrieval. *Psychol. Aging* 17, 677–689.

Lisman, J.E., and Idiart, M.A. (1995). Storage of  $7 \pm 2$  short-term memories in oscillatory subcycles. *Science* (80-. ). 267, 1512–1515.

Liu, C., Yu, T., Ren, Z.W., Xu, C.P., Wang, X.Y., Qiao, L., Ni, D.Y., Zhang, G.J., and Li, Y.J. (2017). Properties of afterdischarges from electrical stimulation in patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 137, 39–44.

McClelland, J.L., McNaughton, B.L., and O'Reilly, R.C. (1995). Why There Are Complementary Learning Systems in the Hippocampus and Neo-cortex: Insights from the Successes and Failures of Connectionists Models of Learning and Memory. *Psychol. Rev.* 102, 419–457.

McIntyre, C.C., and Anderson, R.W. (2016). Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *J. Neurochem.* 139, 338–345.

Nyberg, L., McIntosh, A.R., Houle, S., Nilsson, L.G., and Tulving, E. (1996). Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature* 380, 715–717.

Nyhus, E., and Curran, T. (2011). NIH Public Access. *Psychology* 34, 1023–1035.

O'Connor, a R., Lever, C., and Moulin, C.J. (2010). Novel insights into false recollection: a model of déjà vecu. *Cogn Neuropsychiatry* 15, 118–144.

Penfield, W., Perot, P., 1963. The brain's record of auditory and visual experience. *Brain* 86 (4), 595–696.

Pijn, J. P., & da Silva, F. L. (1993). Propagation of electrical activity: nonlinear associations and time delays between EEG signals. In *Basic Mechanisms of the EEG* (pp. 41-61). Birkhäuser, Boston, MA.

Piolino, P. (2008). Évaluation et prise en charge des troubles de mémoire autobiographique en neuropsychologie. In *Des Amnésies Organiques Aux Amnésies Psychogènes*, pp. 339–388.

Renoult, L., Davidson, P.S.R., Palombo, D.J., Moscovitch, M., and Levine, B. (2012). Personal semantics: At the crossroads of semantic and episodic memory. *Trends Cogn. Sci.* 16, 550–558.

Siegel, M., Donner, T.H., and Engel, A.K. (2012). Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 121–134.

Sporns, O. (2014). Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat. Neurosci.* 17, 652–660.

Sreekumar, V., Wittig, J.H., Sheehan, T.C., and Zaghloul, K.A. (2017). Principled approaches to direct brain stimulation for cognitive enhancement. *Front. Neurosci.* 11, 1–7.

Steinvorth, S., Corkin, S., and Halgren, E. (2006). Ecphory of autobiographical memories: An fMRI study of recent and remote memory retrieval. *Neuroimage* 30, 285–298.

Steinvorth, S., Wang, C., Ulbert, I., Schomer, D., and Halgren, E. (2010). Human Entorhinal Gamma and Theta Oscillations Selective for Remote Autobiographical Memory. *Hippocampus* 173, 166–173.

Suthana, N., and Fried, I. (2014). Deep brain stimulation for enhancement of learning and memory. *Neuroimage* 85, 996–1002.

Suthana, N., Haneef, Z., Stern, J., Mukamel, R., Behnke, E., Knowlton, B., and Fried, I. (2012). Memory Enhancement and Deep-Brain Stimulation of the Entorhinal Area. *N. Engl. J. Med.* 366, 502–510.

Talairach, J., Tournoux, P., Musolino, A., & Missir, O. (1992). Stereotaxic exploration in frontal epilepsy. *Advances in neurology*, 57, 651-688.

Trébuchon, A., and Chauvel, P. (2016). Electrical Stimulation for Seizure Induction and Functional Mapping in Stereoelectroencephalography. *J. Clin. Neurophysiol.* 33, 511–521.

Tulving, E. (2002). E PISODIC MEMORY : From Mind to Brain. *Annu. Rev. Psychol.* 53, 1–25.

Tulving, E., Voi, M.E.L., Routh, D.A., and Loftus, E. (1983). Ecphoric Processes in Episodic Memory. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 302, 361–371.

Varela, F., Lachaux, J.P., Rodriguez, E., and Martinerie, J. (2001). The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 229–239.

Vignal, J.-P., Maillard, L., McGonigal, A., and Chauvel, P. (2007). The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures. *Brain* 130, 88–99.

Watrous, A.J., and Ekstrom, A.D. (2014). The Spectro-Contextual Encoding and Retrieval Theory of Episodic Memory. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 1–15.

Watrous, A.J., Tandon, N., Conner, C.R., Pieters, T., and Ekstrom, A.D. (2013). Frequency-specific network connectivity increases underlie accurate spatiotemporal memory retrieval. *Nat. Neurosci.* 16, 349–356.

Wendling, F., Bartolomei, F., Bellanger, J.J., and Chauvel, P. (2001). Identification de réseaux épileptogènes par modélisation et analyse non linéaire des signaux SEEG. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 31, 139–151.



## H. Etude n°6 : Is the Papez circuit a loop?

Florence Rulquin <sup>a,b,c</sup>, Luc Valton <sup>a,b,c</sup>, Marie Denuelle <sup>a</sup>, Jean-Albert Lotterie <sup>d,e</sup>,  
Jean Christophe Sol <sup>d,f</sup>, Elodie Despouy <sup>b,c</sup>, Emmanuel J. Barbeau <sup>b,c</sup>, Jonathan Curot <sup>a,b,c</sup>

*a : Explorations Neurophysiologique, CHU Toulouse, France*

*b : Centre de Recherche Cerveau et Cognition, CNRS, UMR5549, France*

*c : Université Paul Sabatier, CerCo, Toulouse, France*

*d : INSERM, ToNIC, France*

*e : Radio-chirurgie stéréotaxique, Unité de gammaknife, CHU Toulouse, France*

*f : Neurochirurgie, CHU Toulouse, France.*

---

### **Valorisation**

- Article en préparation
- 1 poster scientifique : 21<sup>ème</sup> Journées Françaises d'Epileptologie, Lyon, France (2018).

---

### **Résumé**

#### **Contexte**

La région cingulaire postérieure (RCP) est un hub central du le circuit de Papez, au cœur du réseau de la mémoire épisodique. Cette structure a un rôle majeur dans l'introspection et la recollection en mémoire épisodique autobiographique. Cette position centrale laisserait penser qu'il s'agit d'une porte d'entrée majeure pour la stimulation électrique intracérébrale (SEIC) pour activer le réseau de la mémoire déclarative à long terme. Pourtant la RCP n'a jamais été une cible pour la neuromodulation électrique de la mémoire et les SEIC dans cette région pour la cartographie fonctionnelle au cours des bilans préchirurgicaux des patients épileptiques, en SEEG ou en électrocorticographie, semblent avoir très peu d'effets. Cependant, les rares études disponibles ne portent que sur les effets cliniques et sur une cartographie régionale pariétale ou cingulaire, et émettent l'hypothèse de tests cliniques inappropriés pour expliquer cet effet limité. Aucun travail n'a étudié les effets des SEIC, à la fois électriques et cliniques, à l'échelle globale des réseaux dont le CCP fait partie.

D'autres hypothèses méritent être soulevées : (1) les paramètres de SEIC pourraient être différents entre les structures du circuit de Papez entraînant un biais pour démasquer des effets cliniques propres à son implication dans la mémoire et l'introspection (2) le circuit de Papez n'est pas une boucle, contrairement à ce qui est communément envisagé, et la RCP est alors une « porte fermée » pour les SEIC vers le réseau de la mémoire à long-terme.

#### **Méthodes**

Il s'agit d'une comparaison quantitative et rétrospective des effets cliniques et électriques (post-décharges/PD, potentiels évoqués cortico-corticaux/CCEP) induits par les SEIC de la RCP et des autres structures limbiques appartenant au circuit de Papez (l'amygdale, le cortex rhinal, l'hippocampe et le cortex cingulaire antérieur) chez les patients épileptiques explorés en SEEG au CHU de Toulouse (novembre 2008 – mai 2018).

#### **Résultats**

Nous avons collecté 93 SEIC de la RCP parmi 3536 SEIC chez 44 patients implantés avec au moins une électrode dans la RCP. Nous n'avons trouvé aucun symptôme induit par une SEIC de la RCP en lien avec la mémoire à long terme. Après comparaison avec les SEIC des autres structures du circuit de Papez, nous démontrons une proportion asymétrique d'effets électriques, induit par une SEIC de la RCP (seulement 32 %, locaux ou à distance de la RCP) ce qui contraste avec les taux d'effets électriques obtenus par SEIC de l'amygdale (58,1%,  $p < 0,001$ ), de l'hippocampe antérieur (57,3 %,  $p < 0,001$ ), de l'hippocampe postérieur (60,3 %,  $p < 0,001$ ) et du cortex rhinal (63,8 %,  $p < 0,001$ ). Les SEIC de la RCP étaient seulement capables d'induire des CCEP dans l'hippocampe (3,7 % dans l'hippocampe antérieur et 33,3 % dans l'hippocampe postérieur), ce qui contraste avec l'obtention de CCEP et de PD dans la RCP par les SEIC de la plupart des structures temporales médiales (14,6 % à partir de l'amygdale, 23,3 % à partir de l'hippocampe antérieur, 27,5 % à partir de l'hippocampe postérieur, 20,6 % à partir du cortex rhinal). Les paramètres électriques de SEIC étaient similaires pour les différentes structures du circuit de Papez.

## Conclusion

Nos résultats suggèrent que les SEIC actuelles de la RCP sont incapables d'activer le réseau de la mémoire à long terme en dépit de modifications électrophysiologiques dans l'hippocampe. Deux hypothèses méritent d'être approfondies : (1) Une absence d'effet en raison de paramètres électriques inappropriés et spécifiques à chaque structure stimulée, pour activer l'ensemble du réseau ou (2) la RCP est une porte fermée au sein du circuit de Papez pour la SEIC en raison de l'architecture inhérente du réseau. Ces résultats interrogent sur la valeur ou l'intérêt des informations réentrantes dans l'hippocampe en provenance du circuit de Papez.

---

## Travaux en cours :

- Amélioration de la précision de localisation des plots entre la substance blanche et la substance grise en utilisant la toolbox iELVIS (Groppe, D. M., Bickel, S., Dykstra, A. R., Wang, X., Mégevand, P., Mercier, M. R., ... & Honey, C. J. (2017). iELVis: An open source MATLAB toolbox for localizing and visualizing human intracranial electrode data. *Journal of neuroscience methods*, 281, 40-48.)
- Amélioration de la précision de la localisation des régions stimulées en fonction des sous régions de la RCP (notamment tentatives d'obtention d'une meilleure distinction des contacts situés dans le cortex cingulaire postérieur et ceux situés dans le cortex rétrosplénial).
- Discussion sur la publication en l'état ou de l'intégration des données d'un autre centre de chirurgie de l'épilepsie pour augmenter la puissance de l'étude.



# Is the Papez circuit a loop?

Florence Rulquin <sup>(a,b,c)</sup>, Luc Valton <sup>(a,b,c)</sup>, Marie Denuelle <sup>(a)</sup>, Jean-Albert Lotterie <sup>(d,e)</sup>, Jean Christophe Sol <sup>(d,f)</sup>, Elodie Despouy <sup>(b,c)</sup>, , Emmanuel J. Barbeau <sup>(b,c)</sup>, Jonathan Curot <sup>(a,b,c)</sup>

*a: Explorations Neurophysiologique, CHU Toulouse, France.*

*b: Centre de Recherche Cerveau et Cognition (CerCo), CNRS, UMR5549, France.*

*c: Université Paul Sabatier, CerCo, Toulouse, France.*

*d: INSERM, ToNIC, France.*

*e: Radio-chirurgie stéréotaxique, Unité de gammaknife, CHU Toulouse, France.*

*f: Neurochirurgie, CHU Toulouse, France.*

## ABSTRACT

**Introduction:** The posterior cingulate region (PCR) is a core hub of several brain networks, including the long-term memory network also well known as the Papez circuit. It has a pivotal role in introspection and recollection of autobiographical episodic memories. The central position of the PCR suggests that it is a major gateway through which electrical brain stimulation (EBS) can activate the Papez circuit. However, the PCR has paradoxically never been a target for memory modulation by EBS. In addition, direct EBS of the PCR for functional mapping seem to have very little effect (Balestrini et al., 2015; Caruana et al., 2018; Foster and Parvizi, 2017). However, these rare studies were only interested in regional mapping or clinical effects of EBS and did not assess whether these EBS had an effect on the Papez circuit. They mostly hypothesized that the absence of clinical effect was due to an inappropriate clinical testing. However, other hypotheses can be proposed: (1) electrical parameters may have not been optimal or (2) alternatively the Papez circuit is not a loop and PCR may be a “closed input gate” for EBS.

**Methods:** We propose a retrospective quantitative comparison of the clinical and electrical (afterdischarges (AD) or cortico-cortical evoked potentials (CCEP)) effects induced by EBS in the PCR and in other limbic structures belonging to the Papez circuit (amygdala, hippocampus, rhinal cortex, anterior cingulate) in epileptic patients during SEEG.

**Results:** We collected 93 EBS of the PCR among 3536 EBS in 44 patients implanted with at least one electrode in the PCR. We could not find any symptoms related to the long-term memory system induced by PCR EBS. We only collected a few sensory symptoms. After comparisons with EBS in other structures of the Papez circuit, we demonstrated an asymmetrical proportion of electrical effects (local or propagated) induced by EBS in the PCR (only 32 %) contrasting with the scarce electrical effects after EBS in the amygdala (58.1%,  $p < 0.001$ ), the anterior hippocampus (57.3 %,  $p < 0.001$ ), the posterior hippocampus (60.3 %,  $p < 0.001$ ) and the rhinal cortex (63.8 %,  $p < 0.001$ ). PCR EBS were only able to induce some CCEP in the hippocampus (3.7 % in the anterior and 33.3 % in the posterior hippocampus), which contrasts with the fact that EBS of all the other medial temporal lobe structures can induce CCEP and AD in the PCR (14.6 % from the amygdala, 23.3% from the anterior hippocampus, 27.5 % from the posterior hippocampus, 20.6% from the rhinal cortex). Electrical parameters were similar for all the structures belonging to the Papez circuit.

**Conclusion:** Our results suggest that current EBS of the PCR are unable to activate the memory network despite inducing electrophysiological modifications in the hippocampus. Two hypotheses need further consideration. (1) No clinical effects are observed because of the use of inappropriate electrical parameters to activate the whole network or (2) the PCR is a closed input gate to the Papez circuit due to the inherent architecture of the network. These results question the value or interest of the re-entrant information to the hippocampus coming from the Papez circuit.

## ABBREVIATIONS

ACG: Anterior Cingulate Gyrus  
AD: Afterdischarge  
BA: Broadman Areas  
CCEP: Cortico-Cortical Evoked Potential  
EBS: Electrical Brain Stimulation  
EZ: Epileptogenic Zone  
LFS: Low Frequency Stimulation  
HFS: High Frequency Stimulation  
Rhi: Rhinal cortex  
PCR: Posterior Cingulate Region  
SOZ: Seizure Onset Zone

## INTRODUCTION

The posterior cingulate region (PCR) includes posterior cingulate (BA 23 and 31) as well as retrosplenial (BA 29 and 30) cortices. It has dense anatomical connections with cortical and subcortical structures and is a core hub of several brain networks (Hagmann et al., 2008). In particular, the PCR is a key component of the Papez circuit. Despite its name, the Papez circuit is usually thought of as being more of a loop than a circuit (from the hippocampus to the mammillary bodies, the anterior thalamus, the PCR and then back to the hippocampus through the subiculum and presubiculum) (Aggleton, 1986; Vogt et al., 1987; Shibata, 1993; Kobayashi and Amaral, 2003; Shah et al., 2012; Aggleton, 2012; Aggleton et al., 2014; Bubb et al., 2017). The PCR is also highly connected to the hippocampal formation, medial prefrontal cortex and inferior parietal lobule (Hagmann et al., 2008). Such connectivity makes it a central player in long-term memory, especially during the retrieval of autobiographical episodic memories and the reinstatement of complex events (Bird et al., 2015; Dastjerdi et al., 2011). There is now much evidence showing that focal damage to the retrosplenial cortex can produce, albeit rarely, a retrograde or anterograde amnesic syndrome (Valenstein et al., 1988; Maguire, 2001; Vann et al., 2009; Aggleton, 2010).

This central position and versatility of the PCR could let us think that electrical brain stimulation (EBS) of this structure could activate the Papez circuit. In fact, neurological and psychiatric disorders are now conceptualized as “circuitopathies”, i.e. network pathologies (Alexander et al., 1986; Lozano and Lipsman, 2013; Bartolomei et al., 2017). According to this theory, one could think that it is possible to act on these networks by any of their hubs. This is one of the basic assumptions for the effects of electrical brain neuromodulation (Lozano and Lipsman, 2013; Rizzi and Marras, 2017). For instance, in Parkinson’s disease, various hubs of the motor network can be targeted for a therapeutic effect of EBS (Tasker, 1998; Benabid and Torres, 2012). In the same way, various targets are tested within the Papez circuit to improve memory performances through EBS, such as the fornix (Laxton et al., 2010; Fontaine et al., 2013), the hippocampus (Hampson et al., 2018), the amygdala (Inman et al., 2018) or the rhinal cortex (Suthana et al., 2012; Fell et al., 2013; Titiz et al., 2017). In agreement with such network theories, the PCR is one of the earliest structures affected in Alzheimer’s disease (Minoshima et al., 1997; Chételat et al., 2003; Buckner, 2005; Drzezga et al., 2011). Likewise, PCR epilepsies may present with symptoms and electrical patterns highly suggestive of medial temporal epilepsies (Enatsu et al., 2014; Alkawadri et al., 2016).

However, the PCR has paradoxically never been, to our knowledge, a target for therapeutic EBS. Moreover, direct EBS of the PCR during functional mapping seem to have very little effect (Balestrini et al., 2015; Foster and Parvizi, 2017; Caruana et al., 2018). Their clinical effects are never linked to memory and rarely somatosensory, motor or vestibular while EBS of immediately dorsal or ventral regions of the PCR reliably induce somato-motor or visual effects (Balestrini et al., 2015; Foster and Parvizi, 2017; Caruana et al., 2018). It appears inconsistent that EBS of a pivotal hub within the brain's functional architecture fails to activate the declarative memory networks, while EBS of other core hubs such as the medial temporal lobe subregions can activate the Papez circuit and induce memories (Bancaud et al., 1994; Bartolomei et al., 2012; Lee et al., 2013; Curot et al., 2017, 2018).

We lack empirical data about EBS of the PCR. Only three studies demonstrated their poor clinical efficiency, but they were only interested in regional mapping and did not consider the effect of EBS on the network related to the PCR (Balestrini et al., 2015; Herbet et al., 2016; Foster and Parvizi, 2017; Caruana et al., 2018). An inappropriate clinical testing for this limited effect has been proposed (Foster and Parvizi, 2017) but other hypotheses could be advanced. First, the electrical parameters may not be optimal. A specific adaptation of these parameters to the brain structure may be of high importance (Pouratian et al., 2004; Lesser et al., 2008). A second hypothesis would be a bidirectional but asymmetrical network, despite reciprocal connections, in which the PCR would be a form of "exit door" and consequently a "closed input gate" for EBS (Mandonnet et al., 2010). In any case, it is important to study the effect of EBS to the PCR further to better understand its role in the "Papez loop", and more specifically of its re-entrant activity into the hippocampus.

We consequently analyzed the effect of EBS within the Papez circuit, concentrating on EBS of the PCR. Our work is the first to propose a quantitative comparison of the electrical (afterdischarges or cortico-cortical evoked potentials) effects induced by EBS of the PCR with the other limbic structures of the Papez circuit.

## **METHODS**

### **Patients**

The patients were retrospectively selected among the entire SEEG database of the Toulouse epilepsy unit between November 2008 and May 2018. We included all patients whose SEEG implantation included at least one electrode in the PCR. Each patient suffered from partial epilepsy and anticonvulsant drugs failed to control their seizures. The exact location of the epileptogenic zone (EZ) could not be specified by non-invasive assessments including MRI, video-EEG and functional imagery such as 18-FDG positron emission tomography in all patients and ictal single positron emission cerebral tomography in some patients. SEEG recording was performed to precisely define the EZ. All patients had a comprehensive evaluation including detailed history and neurological examination, neuropsychological testing, routine MRI, surface EEG and SEEG. SEEG was carried out as part of the patients' clinical care. SEEG recordings were performed using intracerebral multiple contact depth electrodes implanted intracranially according to Talairach's stereotactic method (Talairach et al., 1962). Each patient received detailed information about the objectives of the SEEG technique before intracerebral electrode implantation. They also received information about the objective of the EBS, which is a standard clinical procedure and consists of stimulating the brain areas sampled with the intracerebral electrodes in order to assess the local propensity of these brain areas to induce seizures. They signed an informed consent form agreeing to the implantation and to the retrospective use of the clinical data.

### **Electrode implantation and locations**

The location of each electrode contact was based on a post-operative CT-scan/pre-operative 3D T1-weighted MRI data fusion. The resolution of these data fusion allows a visual control of anatomical location of each contact, and its location in the gray or white matter (see Results, Figure 2C for an example). The choice of electrode location was based solely on pre-SEEG clinical observations and on hypotheses about the location of the EZ based on non-invasive assessment. Thus, semi-rigid multilead clinical depth macroelectrodes (Microdeep, DIXI Medical, France) were implanted only for clinical purpose (diameter: 0.8 mm, 5-18 contacts, platinum/iridium, 2 mm long and 1.5 mm apart). As tailored implantations are performed for each SEEG, the global mapping of electrodes is specific to each patient.

## Electrical Brain Stimulations

High frequency EBS at 50 Hz (HFS) or low frequency EBS at 1Hz (LFS) were applied in a bipolar fashion to each contact in the gray matter, generally during a 5 sec period (pulse duration: 1 msec). The current was gradually increased from 0.5 to 2.5 mA. We classified intensity of EBS in 4 ranges: <1 mA, 1-2 mA, 2-3 mA, 3-4 mA. These are the standard electrical parameters used in clinical practice in French epilepsy centres (Isnard et al., 2018). Patients were not aware of when EBS was applied and the standard protocol included mock trials in which they were asked if they had felt anything when no EBS was applied. Each site was stimulated a variable number of times depending on clinical constraints and the initial clinical EBS results.

## Effects of electrical brain stimulations

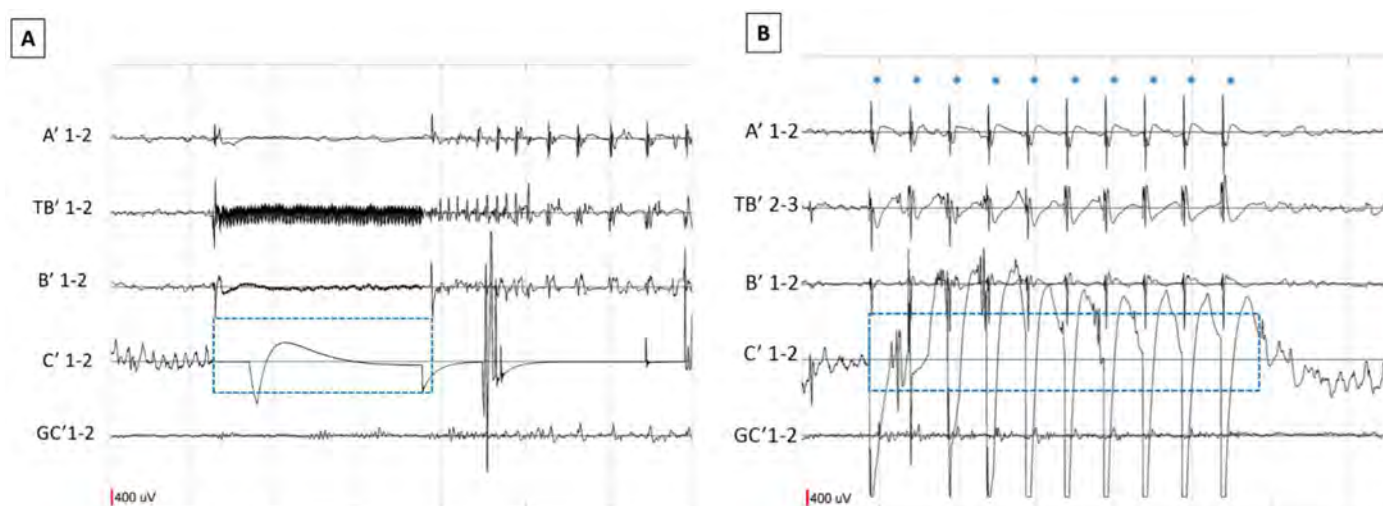
We considered *efficient EBS* as each EBS that induced at least a clinical effect or an electrical effect. We defined *clinical effect* as any symptom that could be objectively identified by the clinician or subjective feelings reported by the patient at the moment of EBS. We classified these symptoms as visual (e.g. elementary visual hallucination), motor (e.g. limb movement), vegetative (e.g. shivering or warmth feeling), gustative and olfactive (e.g. particular taste in the mouth), sensitive (e.g. tingling), mnemonic (e.g. experiential phenomena as déjà-vu or reminiscence), language (e.g. naming deficit or tip-of-the-tongue), consciousness (e.g. loss of contact) or vestibular (e.g. vertigo). We distinguished symptoms similar to the patients' usual seizures and unrelated symptoms. We also made a distinction between symptoms with a contemporaneous afterdischarge (AD) and symptoms without any AD.

We defined an *electrical effect* as any change visible on intracranial EEG just after EBS at the location of EBS and/or on remote electrodes. This could be an AD, focal slowdown or cortico-cortical evoked potentials (CCEP) (Figure 1A and B):

- AD is defined as a transient EEG change after EBS, easily observed on intracranial recordings and corresponding to a burst of epileptiform activity induced by EBS. AD can be confined to the electrodes that are stimulated, but it can also spread to other brain areas, with or without clinical symptoms. (Blume et al., 2004; Kovac et al., 2016) (Figure 1A).
- CCEP consist of an early (N1) and a late (N2) negative potential (Matsumoto et al., 2004), although they can also be positive, occurring after EBS short pulses. Their analysis has helped to identify functional connectivity between different areas (Matsumoto et al., 2004), the connectivity in the limbic network (Kubota et al., 2013; Enatsu et al., 2015;) or to map the language (Koubeissi et al., 2012; Matsumoto et

al., 2012; Enatsu et al., 2013) and motor control networks ( Matsumoto et al., 2007; Conner et al., 2011; Kikuchi et al., 2012; Enatsu et al., 2013) (Figure 1B). The first CCEP component is believed to reflect the direct connectivity with the stimulated region.

- Slowdown is a transient decrease of frequency of local field potentials just after EBS, relative to baseline state, generally in the theta or delta band.



**Figure 1: Examples of an afterdischarge and CCEP induced by EBS in the left posterior hippocampus.**

*A: After a HFS in the left posterior hippocampus, a rhythmic AD is observed and propagating in amygdala, rhinal cortex, anterior hippocampus and PCR. B: A LFS is performed on the left posterior hippocampus. After each pulse a CCEP is observed in amygdala, rhinal cortex, anterior hippocampus and PCR.*

### Definition of regions of interest

We selected 5 areas, all belonging to the Papez circuit: the PCR, amygdala, hippocampus, rhinal cortex and anterior cingulate gyrus (ACG). Anatomical delineation of PCR was defined in each patient using sulcal landmarks as boundaries (i.e the marginal branch of the cingulate sulcus, the corpus callosum and the parieto-occipital sulcus). The PCR includes the retrosplenial cortex and posterior cingulate cortex. The anterior thalamus or other connection paths, such as the fornix, were not selected since they were not targeted for epilepsy presurgical assessments. Within the hippocampus, we also distinguished the anterior and posterior hippocampus, the inferior choroidal point was used as a landmark to separate the anterior and posterior hippocampus (Kucukyuruk et al., 2012). The rhinal cortex is defined as the entorhinal and perirhinal regions. All bipolar EBS had to be performed on pairs of contacts with at least one contact targeting the gray matter. All pairs of contacts exclusively located in the white matter were excluded from analyses.

MNI coordinates of each bipolar contact stimulated in PCR were computed and a schematic overview of these contacts was generated using BrainNet Viewer (Xia et al., 2013). Three contacts in PCR could not be located in MNI coordinates because of the poor quality of the post-operative MRI: the location in PCR was solely based on visual inspection of MRI-Scan fusion.

### **Statistical Analyses**

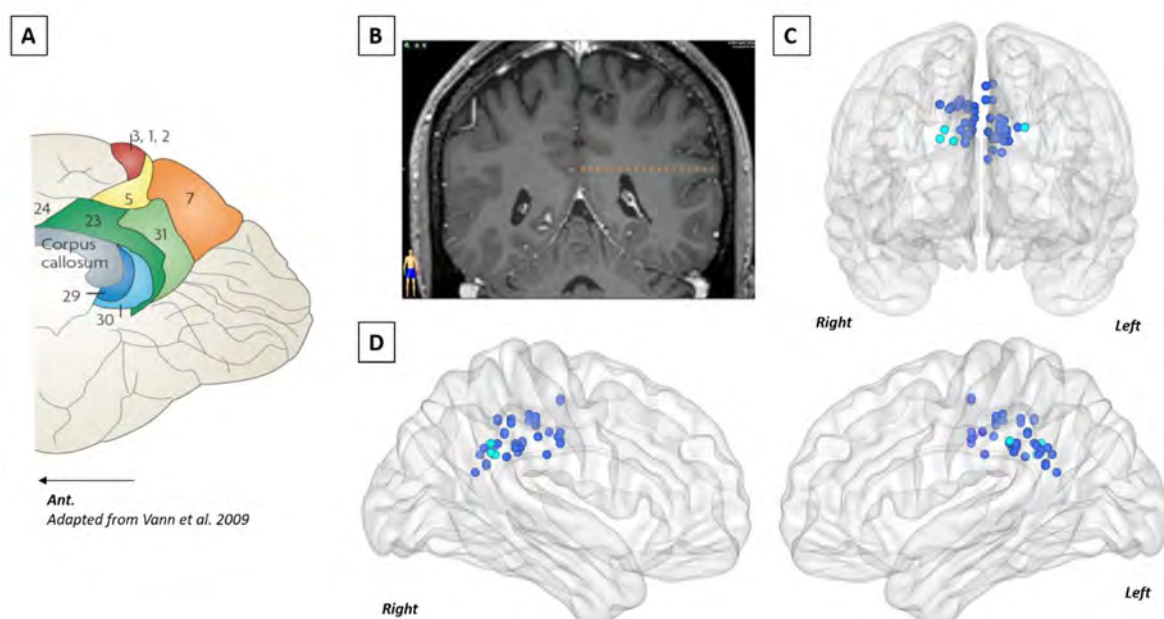
Statistical analyses were performed with R studio (version 3.1.5) using chi-2 or exact Fisher tests. They were carried out for all data comparing the number and proportion of effects and the electrical parameters in the different EBS locations. A Bonferroni correction was used for the multiple comparisons to adjust the p value. A p value < 0.05 was considered significant.

## **RESULTS**

### **Patients and global prevalence of EBS**

64 patients were explored in our unit during the inclusion period. 44 patients with at least one macroelectrode spanning the PCR were selected for the purpose of this study. This represents an amount of 3536 EBS (2649 LFS, 887 HFS), 1824 EBS in the right hemisphere, 1712 in the left hemisphere. A total of 93 EBS were performed in the PCR in 27 patients (not all 44 patients had stimulation of the PCR): left PCR in 14 (51.9%), right PCR in 12 (44.4%) and in both PCR in 1 patient(s) (3.7%) (Figure 2). This represents 55 different locations (pairs of contacts) inside PCR among all patients: 43 were located in BA 23 (18 in its posterior part, 23 in its anterior and dorsal part; 2 in its very anterior part), 1 was located in BA 30, 1 very close to precuneus, the other locations were inside PCR but determining precise belonging to a specific subdivision was difficult.





**Figure 2: Locations according standard MNI referential of all contacts stimulated in PCR.**

**A:** Medial surface of a human brain (sagittal view) representing the different PCR subdivisions (Brodmann areas). The posterior cingulate region (PCR) includes the posterior cingulate cortex (BA 23 and 31) and retrosplenial cortex BA 29 and 30. This figure was extracted from Vann et al.'s review (2009). **B:** Example of a macroelectrode spanning lateral parietal cortex and posterior cingulate cortex. The deepest electrode contacts are located in the left PCR (post-operative CT scan and preoperative T1 MRI fusion). R: Right hemisphere, L: Left hemisphere. **C:** Sagittal view of the location of all the contacts in PCR in which EBS were performed. The dark blue dots correspond to the negative EBS, which did not induce clinical effect, the light blue dots correspond to the positive stimulations, which induced a clinical effect. **D:** Coronal view.

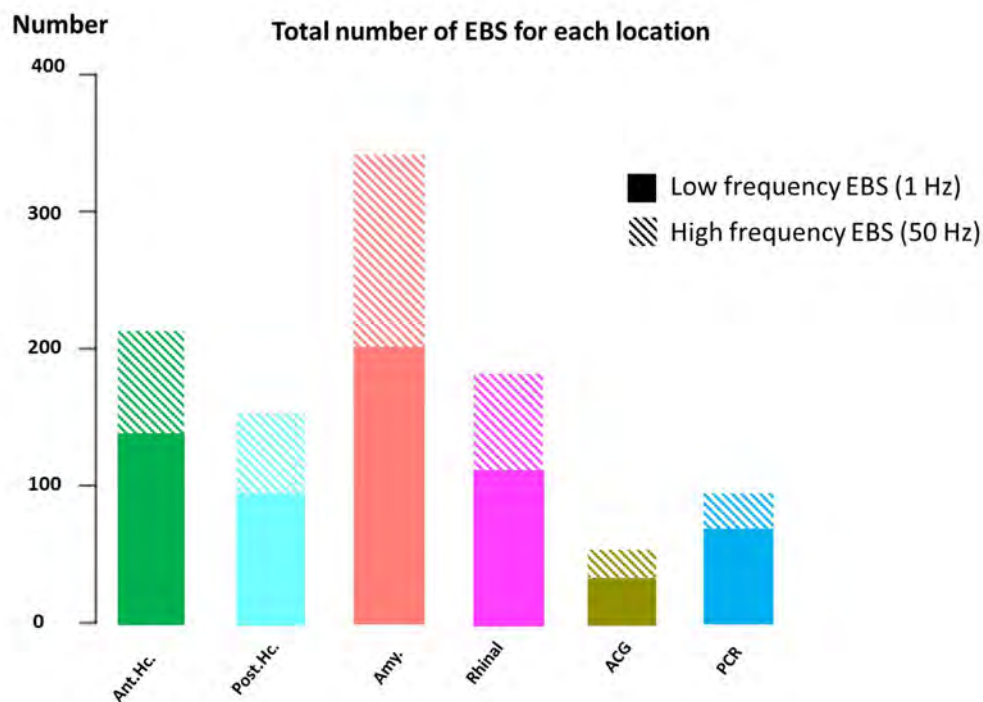
The amygdala was stimulated in 34 patients (12 left, 10 right, 12 bilateral) with a total of 340 EBS, the hippocampus in 36 patients (12 left, 10 right, 14 bilateral) with a total of 362 EBS, the rhinal cortex in 27 patients (6 left, 7 right, 15 bilateral) with a total of 180 EBS, the ACG in 10 patients (3 left, 6 right, 1 bilateral) with a total of 51 EBS. The PCR (93 EBS) and ACG (51 EBS) were less stimulated than the other brain areas (Figure 3).

Most patients with EBS in the PCR (57.7 %) suffered from temporal lobe epilepsy (26.6% right; 40 % left, 33.3 % bilateral). One had a temporal plus (temporo-occipital) EZ (Kahane and Bartolomei, 2010). Two patients had a seizure onset zone including the PCR (patient 1 and 13). The PCR was only a propagation zone of the seizures in 17 patients. The main clinical characteristics and final decision about the seizure onset-zone (SOZ) locations for the 27 patients stimulated in the PCR are available in Table 1. The clinical characteristics of the 17 other patients with a PCR electrode, but no EBS performed, are presented in Supplementary material S1.

Patient	Sex	Age (yo)	Hemisphere, SOZ	Hemisphere, lesion (MRI)
1	M	22	G, Fronto-parieto-occipital	Multiple Cortical tubers (Tuberous sclerosis complex)
2	F	36	L, Mesio-temporal	B, Hippocampal atrophy
3	M	16	R, Mesio-temporal	R, HS
4	M	26	R, ACG	R, Temporal pole white/gray matters dedifferentiation
5	F	31	L, Insula	Normal
6	F	12	L, Mesio-temporal	L, Hippocampal sclerosis & frontal bilateral malformation of cortical development
7	F	13	R, Multifocal	B, Multiple neonatal stroke sequelae
8	M	28	R, Multifocal	R, Parieto-frontal sequelae
9	F	33	L, Mesio-temporal	L, HS
10	M	36	B, Temporal	R, Post-traumatic temporal & frontal sequelae
11	M	38	R, Temporal lateral	Normal
12	M	26	L, Mesio-lateral temporal	L, Hippocampal abnormality
13	M	28	R, Mesio-temporal	R, Periventricular neonatal stroke sequelae
14	F	32	R, Mesio-temporal	Normal
15	F	39	R, Temporo-occipital	R, Focal cortical temporo-occipital dysplasia
16	M	19	L, Occipital	L, Sequelae parieto-temporo-occipital and hemimicrocephaly
17	F	47	B, Temporal	L, SH
18	M	28	L, Mesio-lateral temporal	Normal
19	M	30	B, Temporal	L, SH
20	F	46	B, Temporal	Bilateral amygdala enlargement
21	F	51	B, Temporal	Normal
22	F	31	L, Mesio-temporal	L, SH
23	M	24	L, Fronto-parietal	L, Parieto-temporal vascular sequelae
24	M	43	L, Fronto-mesial (SMA)	L, Vascular fronto-temporal sequelae
25	M	19	B, Multifocal	B, Frontal double cortex with pachygyria
26	M	25	R, SMA & Anterior cingulate	R, Precentral sequelae of low-grade tumor surgery
27	F	28	R, Rolandic	Normal

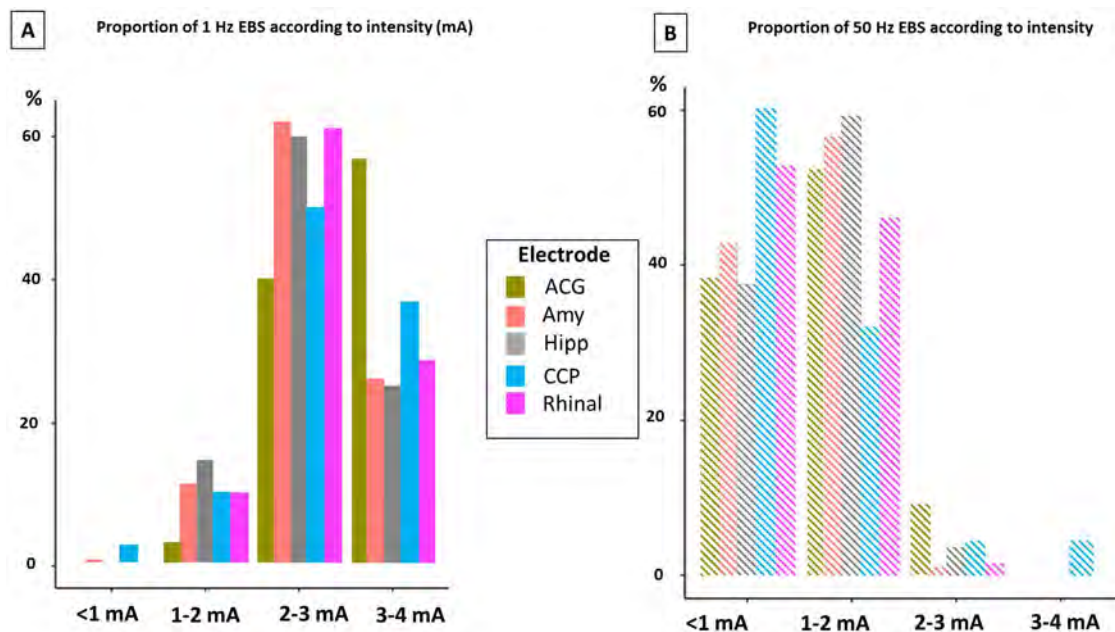
**Table 1: Clinical characteristics and SEEG conclusions in the 27 patients with EBS in PCR.** L: Left; R: Right; B: Bilateral; M: Male; F: Female; ACG: Anterior Cingulate cortex; SMA: Supplementary Motor Area; HS: Hippocampal Sclerosis.

There were fewer HFS in the PCR (26.9 %) than LFS (73.1 %) (Figure 3). The intensities (mA) of the EBS are detailed in figure 4A and B.



**Figure 3: Global prevalence of EBS across regions of interest inside the Papez circuit.**

*Ant.Hc : Anterior Hippocampus, Post.Hc : Posterior Hippocampus, Amy : Amygdala, Rhinal: Rhinal cortex, ACG : Anterior Cingulate Gyrus, PCR : Posterior Cingulate Region.*



**Figure 4: Electrical parameters of EBS in each node of interest inside the Papez circuit.**

**A:** Proportion of low frequency EBS (1 Hz) according to the intensity of EBS (mA) in each region of interest. **B:** Proportion of EBS at 1 Hz according to the intensity of EBS (mA) in each region of interest. Hipp: Hippocampus; Amy: Amygdala; Rhi: Rhinal cortex, ACG: Anterior Cingulate Gyrus, PCR: Cingulate posterior region.

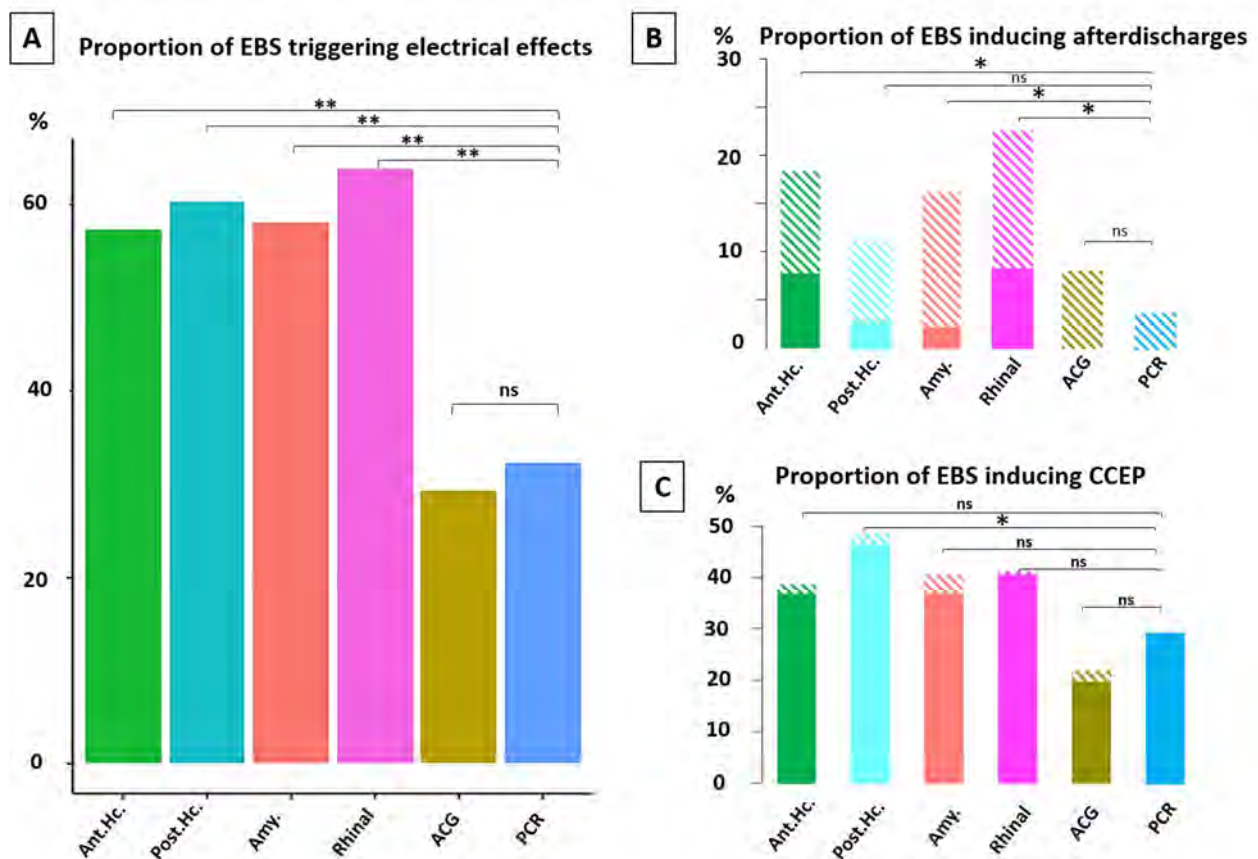
### Electrical effects of EBS

The number of EBS inducing an electrical effect (figure 5A) including AD, CCEP and focal slowdown was significantly lower in PCR (32.3%), than in the anterior hippocampus (57.3%;  $\chi^2=26.06$ ,  $p<0.001$ ), in the posterior hippocampus (60.3%;  $\chi^2=16.95$ ,  $p<0.001$ ), in the amygdala (58.1%;  $\chi^2=18.54$ ,  $p<0.001$ ) and in the rhinal cortex (63.8%;  $\chi^2=22.4$ ,  $p<0.001$ ). No significant difference was observed between the number of EBS with an electrical effect in the ACG (29.4%) and in the PCR ( $\chi^2=0.02$ ,  $p>0.05$ ).

The proportion of EBS applied in the PCR followed by an AD (3/93, 3.2%) was significantly lower than EBS in the anterior hippocampus (38/211, 18%;  $\chi^2=11$ ,  $p<0.01$ ), in the amygdala (54/339, 15.9%;  $\chi^2=9.2$ ,  $p<0.05$ ) and in the rhinal cortex (40/180, 22.2%;  $\chi^2=15.2$ ,  $p<0.01$ ). There was no difference in the proportion of EBS with AD between the posterior hippocampus and the PCR (16/151, 10.6%;  $\chi^2=3.4$ ,  $p>0.05$ ), and between the ACG and the PCR (4/51, 7.8%,  $\chi^2=1.4$ ,  $p>0.05$ ) (figure 5B). When EBS in the PCR were followed by AD, none of them were accompanied by any clinical effect, which significantly contrasts with the proportion of EBS with an association of AD and clinical symptoms in the anterior hippocampus (47.4%), posterior hippocampus (37.5%), amygdala (64.8%), rhinal cortex (45%) and ACG (100%).

The number of PCR EBS inducing CCEP (27/93, 29%) was significantly different from the number of posterior hippocampus EBS inducing CCEP (73/151, 48.3%,  $\chi^2=8.1$ ;  $p<0.05$ ) but was not

different from the number EBS inducing CCEP in the amygdala (138/339, 40.7%,  $\chi^2=3.5$ ;  $p>0.05$ ), in the rhinal cortex (74/180, 41.1%,  $\chi^2=3.3$ ;  $p>0.05$ ), in the ACG (11/51, 21.5%  $\chi^2=0.6$ ;  $p>0.05$ ) and in the anterior hippocampus (81/211, 38.3%,  $\chi^2=2.1$ ;  $p>0.05$ ) (figure 5C). The directions of CCEP propagation according to each location of EBS are available in Table S2. PCR EBS only induced CCEP locally (11 EBS) or propagated to the posterior (9 EBS) and anterior hippocampus (1 EBS). No CCEP was detected in the amygdala, anterior cingulate or rhinal cortex. On the contrary, EBS in the amygdala (16 EBS), anterior hippocampus (16 EBS), posterior hippocampus (22 EBS) and rhinal cortex (18 EBS) could generate CCEP in the PCR (Table S2, Figure 6).

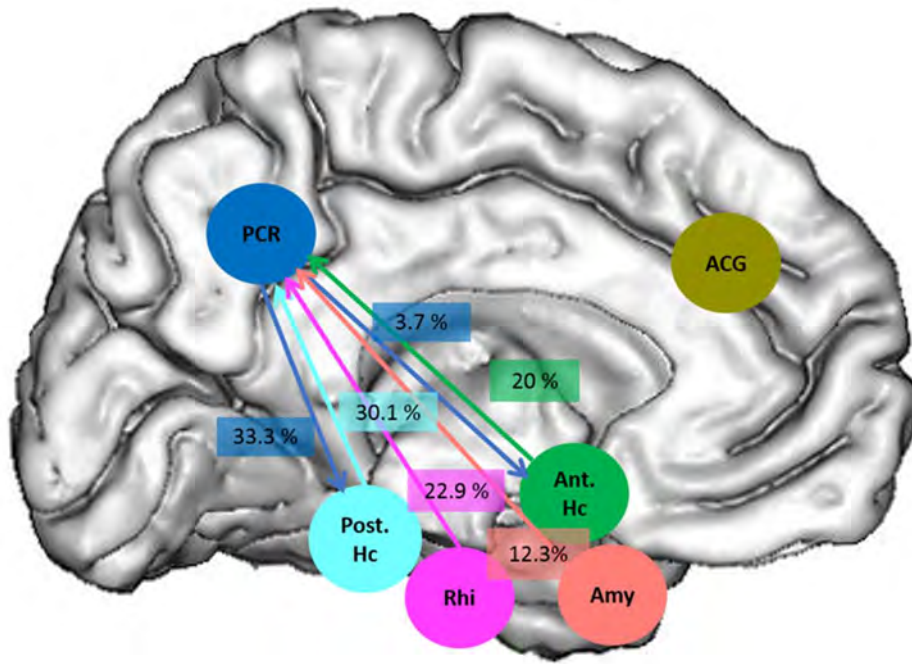


**Figure 5: EBS inducing a visible effect on EEG (“electrical effect”, as afterdischarge and CCEP), according to each stimulated area.**

**A:** proportion (%) of EBS triggering various electrical effects (including AD, CCEP or focal slowdown). **B:**

Proportions (%) of EBS inducing an afterdischarge according to each stimulated region.

**C:** Proportions (%) of EBS inducing CCEP according to each stimulated region. \*\* =  $p<0.001$ , \* =  $p<0.05$ , ns = non-significant.



**Figure 6: Information about the connectivity of the network based on CCEP propagation.**

Only CCEP propagating from or to the PCR are considered on this figure. The arrows represent the direction of propagation of CCEP after EBS. The color of the arrow is similar to the original location of the EBS. The percentage of EBS inducing CCEP is represented for each direction of propagation. ACG: Anterior cingulate gyrus, Amy: Amygdala, Ant. Hc: Anterior hippocampus, Post. Hc: Posterior hippocampus, Rhi: Rhinal cortex, PCR: Posterior cingulate cortex.

### Clinical effects of EBS

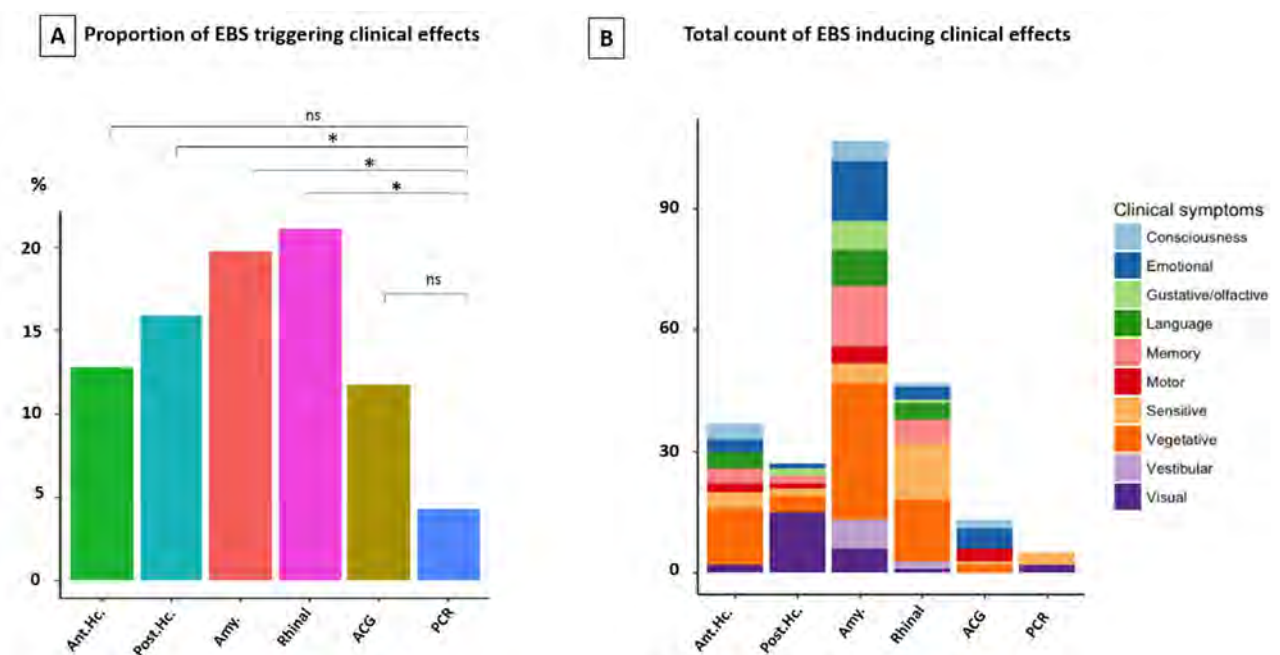
The number of clinically efficient EBS was significantly lower in the PCR than in the rhinal cortex ( $\chi^2=11.5$ ;  $p<0.01$ ), hippocampus ( $\chi^2=5.8$ ;  $p=0.08$ ) and amygdala ( $\chi^2=3.3$ ;  $p<0.01$ ). The number of clinically efficient EBS in the PCR and in the anterior cingulate cortex was not significantly different ( $\chi^2=1.8$ ;  $p=0.2$ ), but the number of clinically efficient EBS in the PCR was lower than for EBS in the medial temporal structures. When EBS with AD were excluded, the proportion of clinical effects in the PCR (4/90, 4%) was significantly lower than in the rhinal cortex (24/140, 15%,  $p=0.04$ ). Before Bonferroni correction, a trend for a difference was observed between EBS in the PCR and in the amygdala (37/285, 13%,  $p=0.03$  and after correction  $p=0.12$ ). No significant difference was observed between PCR and hippocampus after Bonferroni correction (24/308, 7.8%,  $p>0.05$ ) and ACG (2/47, 4.2%,  $p>0.05$ ). No seizures similar to the patients' usual seizures were triggered by PCR EBS, whereas 18 EBS in the hippocampus, 32 in the amygdala, 13 in the rhinal cortex (Fisher test;  $p<0.01$ ) and 4 in the anterior cingulate were followed by a seizure (AD and usual symptoms).

The types of effects induced by EBS varied according to the EBS location. Among all EBS, memory symptoms (27 EBS) were mostly observed after rhinal cortex, amygdala and hippocampus EBS, but never following EBS in the PCR (figure 7B). These memory effects were déjà-vu (10 EBS: 7 in the amygdala, 2 in the hippocampus, 1 in the rhinal), reminiscences of complex memories (8 EBS: 4



in the amygdala, 2 in the hippocampus, 2 in the rhinal cortex) or disturbances of memory (e.g. forgetfulness) (9 EBS). Emotional symptoms (essentially feelings of anxiety, fear, or an unpleasant sensation, or more rarely a pleasant feeling) were mostly induced by EBS of the amygdala and for a smaller part of the ACG, but never by EBS of the PCR. Sensitive symptoms were induced by 29 EBS located in all the different brain areas studied (3 in the PCR). Other symptoms (changes in consciousness (12 EBS), vegetative (69 EBS), vestibular (9 EBS) visual (26 EBS) were not induced by PCR EBS (see figure 7 for details).

In sum, PCR EBS rarely induced clinical symptoms (only 5 EBS occurrences) and never memory symptoms or disturbances of consciousness. One patient reported two visual hallucinations (“a white shape, a little round, on the left”, “a line and an arrow”) after 2 HFS (< 1 mA) on 2 different but adjacent contacts. Another patient reported a sensitive symptom: “a cephalic pain” after a LFS (2 mA). Finally, another patient experienced twice the same sensitive symptoms (“feeling of warmth” on his contralateral hand) after 2 HFS on the same contacts (<1 mA).



**Figure 7: Various types of clinical effects according to the location of EBS.**

**A:** Proportion (%) of EBS triggering clinical effects according to the location of EBS **B:** Total number of EBS inducing clinical effects according to the location of EBS. The asterisks represent the value of  $p$ ,  $*$  =  $p < 0.05$ ,  $ns$  = non-significant. 29 EBS induced sensory symptoms, which were located on the different nodes (6 in hippocampus, 5 in amygdala, 14 in rhinal cortex, 3 in PCR, 1 in ACG). They were of two major types: painful scalp or face sensations very close to EBS locations (22 EBS) suggesting an EBS applied close to the meninges and limb sensory symptoms (e.g.) (7 EBS) suggesting a primary sensory cortex activation. Changes in consciousness state were a stop of speech or a behavioral arrest (12 EBS). Vegetative symptoms represent 69 EBS, they were: a tachycardia, a shivering sensation, a rubefaction, etc. Olfactory or gustative symptoms (10 EBS) occurred in majority after EBS of the amygdala (7 EBS). Vestibular symptoms (9 EBS) were mostly a feeling of dizziness. Visual symptoms (26 EBS) occurred mostly after posterior hippocampus EBS (15 EBS).

## DISCUSSION

We report the first comparison of EBS effects on the major components of the Papez circuit, in which the PCR is supposed to play a major role, although it remains unclear at present. We did not identify any clinical effect related to an activation of the Papez circuit following EBS of the PCR, i.e. related to memory. Overall, PCR EBS induced very few symptoms in general compared to EBS of other brain regions.

### **PCR EBS induce very few symptoms and no memory**

This seems paradoxical for a major hub of the Papez circuit, since EBS on the other nodes, such as the amygdala, rhinal cortex and hippocampus can activate memory networks by inducing various experiential phenomena, from déjà-vu to reminiscences (Gloor et al., 1982; Bartolomei et al., 2012; Curot et al., 2018). Our results are in agreement with previous observations. Considering various types of EBS, as SEEG, awake craniotomy or electrocorticography, EBS on PCR were only associated to contralateral hand paresthesia, blurred vision, speech arrest or motor symptoms (such as head and eye version or tonic posturing) in a few reports. But PCR EBS has never been associated to memories or self-related subjective symptoms (Selimbeyoglu, 2010; Balestrini et al., 2015; Foster and Parvizi, 2017; Caruana et al., 2018). We are aware of only 2 exceptions: four patients who experienced an altered state of consciousness after EBS of the white matter of PCR (Herbet et al., 2014, 2016). However, their experiences were not clearly related to memory, no simultaneous corticography was available to inform about an AD spread and a diffuse low-grade glioma was located on the postero-medial cortex, which may have led to a significant impact and reorganization of the local and global connectivity. None of our patients had such a lesion in PCR. Only one patient had a severe tuber (tuberous sclerosis dysplastic lesion) close to PCR (patient 1).

Parvizi and Foster (2017) suggested that inappropriate clinical tasks during EBS sessions failed to unmask PCR functions and may explain this lack of effect. PCR activation or perturbation would thus rely on specific tasks, theoretically mnemonic or introspective tasks. However, the numerous reports of a sudden activation of the Papez circuit by EBS of other areas of this circuit did not require specific memory or introspection tasks to induce experiential phenomena (Penfield, 1958; Curot et al., 2017). In this context, more than in an inappropriate task, interview and verbatim of patients may be insufficient to track such transitory subjective experiences (Curot et al., 2017).



However, EBS of the PCR do not have a null effect. They are able to induce electrical effects, although less frequently than EBS of the medial temporal lobes. We noticed an asymmetrical proportion of CCEP and AD diffusing from or to the PCR. When PCR EBS induced CCEP, the latter were all recorded in the hippocampus, mostly in the posterior region. No CCEP in the other regions of the Papez circuit were noticed after PCR EBS. On the contrary, a higher prevalence of CCEP in the PCR was recorded after EBS in the anterior hippocampus, posterior hippocampus and rhinal cortex. This asymmetry is in agreement with previous quantitative analyses of CCEP diffusion in epileptic patients (Enatsu et al., 2015) and anatomical observations of white matter fiber tracts of the parahippocampal and retrosplenial cingulum (Bubb et al., 2018). It is also in agreement with the view that the PCR is the output structure of the Papez circuit. Such electro-clinical disparity between EBS suggests a functional dissociation: EBS of the PCR can act on the Papez circuit with evidence for current propagation, but fail to activate the whole network to induce a clinical effect in relation to this network. In contrast, it suggests that the functional role of the reentrant activation from the PCR to the hippocampus needs to be clarified. Obviously, they are not able to activate memories as activation of the rhinal cortices sometimes do. Thus, three hypotheses need further consideration: 1- PCR is a very heterogeneous structure with multiple functional subdivisions whose respective role is presently only partially known, and EBS may not have reached the right target 2- the use of inappropriate electrical parameters to activate the whole network, or 3- the re-entrant information plays a role that needs to be further investigated.

### **The heterogeneity of PCR questions about the right target**

PCR includes PCC and retrosplenial cortex, two regions that are thought to be functionally heterogeneous and whose respective role in episodic memory is not consensual. Some authors associate recollection with the PCC (Skinner and Fernandes, 2007; Summerfield et al., 2009); while others attribute it only to the retrosplenial cortex (Steinvorth et al., 2006; Cabeza and Jacques, 2007). To add to the uncertainty about the implication of each substructure, MRI studies highlighting PCR activation during recall in autobiographical memory (Svoboda et al., 2006a) and PET studies showing hypometabolism in PCR before significant atrophy in Alzheimer's disease (Chételat et al., 2003) may have mixed PCC and RSC.

However, several data suggest an implication of the two structures in the episodic memory and moreover connections of the two structures with the Papez circuit. The PCC has a complex

pattern of functional connectivity (Leech et al. 2012). It is composed of distinct cytoarchitectonic areas, with an anterior and dorsal subregion (dorsal PCC, superior to the splenium of the corpus callosum, i.e. dorsal part of BA 23 and anterior 31) and a ventral part (ventral PCC) posterior to the splenium (ventral BA 23 and posterior BA 31) (Vogt et al., 2006). Structural connections exist from the retrosplenial cortex and ventral PCC to the medial temporal lobes, making ventral PCC well connected to the other structures of the Papez circuit, and from the dorsal PCC to the ventromedial prefrontal cortex through the cingulum bundle (Greicius et al., 2009). The density of anterior thalamic and hippocampal connections with area 29 and 30, hence the RSC would be greater than with the PCC (BA 23) (Kobayashi 2003, 2007), suggesting that the RSC could be more involved in the functions depending on the hippocampus.

We collected mostly BA 23 EBS. We cannot exclude that RSC EBS would have been more efficient. However, despite divergent views on the roles of the different substructures of PCR in autobiographical memory, there are arguments for an involvement of both the ventral PCC and the RSC. If EBS of our database mostly targeted PCC, some were clearly ventral and we obtained CCEP in the hippocampus, which are evidences for having targeted the Papez circuit.

### **Uncertainty about the optimal parameters**

In our database, like in the literature, PCR EBS have similar parameters to medial temporal lobes, which may not be optimal to specifically activate PCR. Among the combination of electrical parameters, the frequency, intensity or duration of EBS matter and their variations influence EBS efficiency. For instance, HFS are more likely to trigger clinical symptoms and usual seizures than LFS (Kahane et al., 1993; Munari et al., 1993; Kovac et al., 2016), whereas LFS are less likely induce AD during functional mapping (Zangaladze et al., 2008). Moreover, electrical parameters should be adapted to the structure stimulated (Munari et al., 1993; Pouratian et al., 2004). For instance, in the central region with a lower excitability than associative cortices, LFS or short HFS should be prioritized (Trébuchon and Chauvel, 2016). Whereas in the associative cortex, using longer EBS, with higher current load, may increase the occurrence of positive responses (Trébuchon and Chauvel, 2016). Unfortunately, we lack knowledge about the effects of EBS on neuronal activity and more largely on networks (Borchers et al., 2012) and the ideal combination of parameters for a specific structure remains unknown. Thus, one can hypothesize that current PCR EBS are not optimal.

### **The unknown role of reentrant information from PCR to hippocampus**

Another hypothesis deserves further consideration. Contrary to the other components of the Papez circuit, the PCR may not be an input gate. EBS of the PCR fail to activate the whole memory network, whereas, for instance, the rhinal cortex is regarded as the gatekeeper of the declarative memory system since it acts as an adaptable and fast interface between the neocortex and the hippocampus (Fernandez and Tendolkar, 2006), and is a critical region for EBS to induce reminiscences (Curot et al., 2017). In this context, the exact role of reentrant information from PCR to hippocampus remains unknown.

PCR connections provide evidence for its integration in distinct networks, including the default mode network (Leech et al., 2012). Ventral PCC would be involved in introspection necessary for memory retrieval. In contrast, the dorsal PCC has prominent connections to the prefrontal cortex and would be involved in attentional control to the external world. PCC would thus act as an attentional balance between the internally and the externally directed cognition (Leech and Sharp, 2014). However, the way ventral CCP acts on the hippocampus during this attentional shift is unknown. In the same way, despite impairments in autobiographical memory having been described in some patients with damage involving the RSC (Gainotti et al., 1998; Valenstein et al., 1988; Aggleton, 2010) nothing is known about the precise function(s) of RSC in the retrieval of past experiences. A theoretical model suggests that RSC would translate medial temporal allocentric representations used in long-term storage and parietal egocentric representations used to imagine, for re-experiencing the products of retrieval for recollection of a past event (Bird and Burgess, 2008; Byrne and Becker, 2009). Despite these theoretical models about RSC and ventral CCP in retrieval, the nature and the influence on the whole Papez network of the re-entrant information from these subregions of PCR requires future work for physiological evidence.

## CONCLUSION

As already suggested by the studies of Parvizi and colleagues (Foster and Parvizi, 2017; Selimbeyoglu and Parvizi, 2010), Balestrini et al. (2015) and Caruana et al. (2018), who were only interested in a regional analysis, we could not find any symptoms related to the Papez circuit induced by PCR EBS. After comparisons with EBS on other regions of the Papez circuit, we demonstrated an asymmetrical proportion of electrical effects, diffusing from or to the PCR. PCR EBS were only able to induce a few CCEP and AD in the hippocampus, which contrast with a higher proportion of CCEP and AD induced in the PCR after EBS of medial temporal lobe structures. Our results suggest that current EBS in PCR are unable to activate the whole memory network and that Papez circuit is not a loop that

can be easily activated by any of its nodes to elicit memories. Two hypotheses need further consideration. (1) No clinical effects are observed because of the use of inappropriate electrical parameters to activate the whole network. Prospective protocols are necessary to identify if optimal couple parameters-locations of EBS exist. Or (2) the PCR is a closed input gate to the Papez circuit due to the inherent and complex architecture of the network. These results question the value or interest of the re-entrant information to the hippocampus coming from the PCR for retrieval of episodic memories.

## REFERENCES

- Aggleton, J.P., 2012. Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: Implications for hippocampal function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1579–1596. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.09.005>
- Aggleton, J.P., 2010. Understanding retrosplenial amnesia: Insights from animal studies. *Neuropsychologia* 48, 2328–2338. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.030>
- Aggleton, J.P., 1986. A description of the amygdalo-hippocampal interconnections in the macaque monkey. *Exp. Brain Res.* 64, 515–526. <https://doi.org/10.1007/BF00340489>
- Aggleton, J.P., Saunders, R.C., Wright, N.F., Vann, S.D., 2014. The origin of projections from the posterior cingulate and retrosplenial cortices to the anterior, medial dorsal and laterodorsal thalamic nuclei of macaque monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 39, 107–123. <https://doi.org/10.1111/ejn.12389>
- Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 9, 357–381. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041>
- Alkawadri, R., So, N.K., Ness, P.C. Van, Andreas, V., Clinic, C., Haven, N., 2016. HHS Public Access 70, 995–1002. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2940.Cingulate>
- Balestrini, S., Francione, S., Mai, R., Castana, L., Casaceli, G., Marino, D., Provinciali, L., Cardinale, F., Tassi, L., 2015. Multimodal responses induced by cortical stimulation of the parietal lobe: A stereo-electroencephalography study. *Brain* 138, 2596–2607. <https://doi.org/10.1093/brain/awv187>
- Bancaud, J., Brunet-Bourgin, F., Chauvel, P., Halgren, E., 1994. Anatomical origin of déjà vu and vivid “memories” in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 117 ( Pt 1, 71–90. <https://doi.org/10.1093/brain/117.1.71>
- Bartolomei, F., Barbeau, E.J., Nguyen, T., McGonigal, A., Régis, J., Chauvel, P., Wendling, F., 2012. Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu. *Clin. Neurophysiol.* 123, 489–495. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.08.012>
- Bartolomei, F., Lagarde, S., Wendling, F., McGonigal, A., Jirsa, V., Guye, M., Bénar, C., 2017. Defining epileptogenic networks : Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia* 1–17. <https://doi.org/10.1111/epi.13791>
- Benabid, A.L., Torres, N., 2012. New targets for DBS. *Parkinsonism Relat. Disord.* 18, S21–S23. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70009-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70009-8)
- Bird, C.M., Burgess, N., 2008. The hippocampus and memory: Insights from spatial processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 182–194. <https://doi.org/10.1038/nrn2335>
- Bird, C.M., Keidel, J.L., Ing, L.P., Horner, A.J., Burgess, N., 2015. Consolidation of Complex Events via Reinstatement in Posterior Cingulate Cortex. *J. Neurosci.* 35, 14426–14434. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1774-15.2015>
- Blume, W.T., Jones, D.C., Pathak, P., 2004. Properties of after-discharges from cortical electrical stimulation in focal epilepsies. *Clin. Neurophysiol.* 115, 982–989. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.11.023>
- Borchers, S., Himmelbach, M., Logothetis, N., Karnath, H.O., 2012. Direct electrical stimulation of human cortex - the gold standard for mapping brain functions? *Nat Rev Neurosci* 13, 63–70. <https://doi.org/10.1038/nrn3140>
- Bubb, E.J., Kinnavane, L., Aggleton, J.P., 2017. Hippocampal–diencephalic–cingulate networks for memory and emotion: An anatomical guide. *Brain Neurosci. Adv.* 1, 239821281772344. <https://doi.org/10.1177/2398212817723443>
- Bubb, E.J., Metzler-Baddeley, C., Aggleton, J.P., 2018. The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 92, 104–127. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.008>
- Buckner, R.L., 2005. Molecular, Structural, and Functional Characterization of Alzheimer’s Disease: Evidence for a Relationship between Default Activity, Amyloid, and Memory. *J. Neurosci.* 25, 7709–7717. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2177-05.2005>
- Byrne, P., Becker, S., 2009. Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery. *Psychol. Rev.* 114, 340–375. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.114.2.340.Remembering>
- Cabeza, R., Jacques, P.S., 2007. Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn. Sci.* 11. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.02.005>
- Caruana, F., Gerbella, M., Avanzini, P., Gozzo, F., Pelliccia, V., Mai, R., Abdollahi, R.O., Cardinale, F., Sartori, I., Lo Russo, G., Rizzolatti, G., 2018. Motor and emotional behaviours elicited by electrical stimulation of the human cingulate cortex. *Brain*

3035–3051. <https://doi.org/10.1093/brain/awy219>

Chételat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Berkouk, K., Landeau, B., Lalevée, C., Le Doze, F., Dupuy, B., Hannequin, D., Baron, J., Eustache, F., 2003. Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain* 126, 1955–1967.

Conner, C.R., Ellmore, T.M., DiSano, M.A., Pieters, T.A., Potter, A.W., Tandon, N., 2011. Anatomic and electro-physiologic connectivity of the language system: A combined DTI-CCEP study. *Comput. Biol. Med.* 41, 1100–1109. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.07.008>

Curot, J., Busigny, T., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J.P., Maillard, L., Chauvel, P., Pariente, J., Trebuchon, A., Bartolomei, F., Barbeau, E.J., 2017. Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 78, 161–177. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.018>

Curot, J., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J.P., Maillard, L., Pariente, J., Trébuchon, A., Bartolomei, F., Barbeau, E.J., 2018. Déjà-rêvé: Prior dreams induced by direct electrical brain stimulation. *Brain Stimul.* 11, 875–885. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.02.016>

Dastjerdi, M., Foster, B.L., Nasrullah, S., Rauschecker, A.M., Dougherty, R.F., Townsend, J.D., Chang, C., Greicius, M.D., Menon, V., Kennedy, D.P., Parvizi, J., 2011. Differential electrophysiological response during rest, self-referential, and non-self-referential tasks in human posteromedial cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 108, 3023–3028. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017098108>

Drzezga, A., Becker, J.A., Van Dijk, K.R.A., Sreenivasan, A., Talukdar, T., Sullivan, C., Schultz, A.P., Sepulcre, J., Putcha, D., Greve, D., Johnson, K.A., Sperling, R.A., 2011. Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain* 134, 1635–1646. <https://doi.org/10.1093/brain/awr066>

Enatsu, R., Bulacio, J., Nair, D.R., Bingaman, W., Najm, I., Gonzalez-Martinez, J., 2014. Posterior cingulate epilepsy: Clinical and neurophysiological analysis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 85, 44–50. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305604>

Enatsu, R., Gonzalez-Martinez, J., Bulacio, J., Kubota, Y., Mosher, J., Burgess, R.C., Najm, I., Nair, D.R., 2015. Connections of the limbic network: A corticocortical evoked potentials study. *Cortex* 62, 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.06.018>

Enatsu, R., Matsumoto, R., Piao, Z., O'Connor, T., Horning, K., Burgess, R.C., Bulacio, J., Bingaman, W., Nair, D.R., 2013. Cortical negative motor network in comparison with sensorimotor network: A cortico-cortical evoked potential study. *Cortex* 49, 2080–2096. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.08.026>

Fell, J., Staresina, B.P., Do Lam, A.T. a, Widman, G., Helmstaedter, C., Elger, C.E., Axmacher, N., 2013. Memory modulation by weak synchronous deep brain stimulation: A pilot study. *Brain Stimul.* 6, 270–273. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.08.001>

Fernandez, G., Tendolkar, I., 2006. The rhinal cortex: “gatekeeper” of the declarative memory system. *Trends Cogn. Sci.* 10, 358–362. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.06.003>

Fontaine, D., Deudon, A., Lemaire, J.J., Razzouk, M., Viau, P., Darcourt, J., Robert, P., 2013. Symptomatic treatment of memory decline in Alzheimer’s disease by deep brain stimulation: A feasibility study. *J. Alzheimer’s Dis.* 34, 315–323. <https://doi.org/10.3233/JAD-121579>

Foster, B.L., Parvizi, J., 2017. Direct cortical stimulation of human posteromedial cortex 1–7. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003607>

Gainotti, G., Almonti, S., Di Betta, A.M., Silveri, M.C., 1998. Retrograde amnesia in a patient with retrosplenial tumour. *Neurocase* 4, 519–526. <https://doi.org/10.1093/neucas/4.6.519>

Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L.F., Andermann, F., Horowitz, S., 1982. The Role of the Limbic System in Phenomena of Temporal Lobe Epilepsy. *Ann. Neurol.* 12, 129–144.

Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Van Wende, J., Sporns, O., 2008. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 6, 1479–1493. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060159>

Hampson, R.E., Song, D., Robinson, B.S., Fetterhoff, D., Dakos, A.S., Roeder, B.M., She, X., Wicks, R.T., Witcher, M.R., Couture, D.E., Laxton, A.W., Munger-Clary, H., Popli, G., Sollman, M.J., Whitlow, C.T., Marmarelis, V.Z., Berger, T.W., Deadwyler, S.A., 2018. Developing a hippocampal neural prosthetic to facilitate human memory encoding and recall. *J. Neural Eng.* 15. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaad7>

Herbet, G., Lafargue, G., de Champfleury, N.M., Moritz-Gasser, S., le Bars, E., Bonnetblanc, F., Duffau, H., 2014. Disrupting posterior cingulate connectivity disconnects consciousness from the external environment. *Neuropsychologia* 56, 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.01.020>

- Herbet, G., Lafargue, G., Duffau, H., 2016. The dorsal cingulate cortex as a critical gateway in the network supporting conscious awareness. *Brain* 139, e23. <https://doi.org/10.1093/brain/awv381>
- Inman, C.S., Manns, J.R., Bijanki, K.R., Bass, D.I., Hamann, S., Drane, D.L., Fasano, R.E., Kovach, C.K., Gross, R.E., Willie, J.T., 2018. Direct electrical stimulation of the amygdala enhances declarative memory in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, 98–103. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714058114>
- Isnard, J., Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoix, H., Chassoux, F., Chipaux, M., Clémenceau, S., Colnat-Coulbois, S., Denuelle, M., Derrey, S., Devaux, B., Dorfmüller, G., Gilard, V., Guenot, M., Job-Chapron, A.S., Landré, E., Lebas, A., Maillard, L., McGonigal, A., Minotti, L., Montavont, A., Navarro, V., Nica, A., Reyns, N., Scholly, J., Sol, J.C., Szurhaj, W., Trebuchon, A., Tyvaert, L., Valenti-Hirsch, M.P., Valton, L., Vignal, J.P., Sauleau, P., 2018. French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiol. Clin.* 48, 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.005>
- Kahane, P., Bartolomei, F., 2010. Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia* 51, 59–62. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02448.x>
- Kahane, P., Tassi, L., Francione, S., Hoffmann, D., Lo Russo, G., Munari, C., 1993. Manifestations électrocliniques induites par la stimulation électrique intracérébrale par «chocs dans les épilepsies temporales. *Neurophysiol. Clin. / Clin. Neurophysiol.* 23, 305–326. [https://doi.org/10.1016/S0987-7053\(05\)80123-6](https://doi.org/10.1016/S0987-7053(05)80123-6)
- Kikuchi, T., Matsumoto, R., Mikuni, N., Yokoyama, Y., Matsumoto, A., Ikeda, A., Fukuyama, H., Miyamoto, S., Hashimoto, N., 2012. Asymmetric bilateral effect of the supplementary motor area proper in the human motor system. *Clin. Neurophysiol.* 123, 324–334. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.06.011>
- Kobayashi, Y., Amaral, D.G., 2003. Macaque monkey retrosplenial cortex: II. Cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 466, 48–79. <https://doi.org/10.1002/cne.10883>
- Koubeissi, M.Z., Lesser, R.P., Sinai, A., Gaillard, W.D., Franaszczuk, P.J., Crone, N.E., 2012. Connectivity between Perisylvian and Bilateral Basal Temporal Cortices. *Cereb. Cortex* 22, 918–925.
- Kovac, S., Kahane, P., Diehl, B., 2016. Clinical Neurophysiology Seizures induced by direct electrical cortical stimulation – Mechanisms and clinical considerations. *Clin. Neurophysiol.* 127, 31–39. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.12.009>
- Kubota, Y., Enatsu, R., Gonzalez-Martinez, J., Bulacio, J., Mosher, J., Burgess, R.C., Nair, D.R., 2013. In vivo human hippocampal cingulate connectivity: A corticocortical evoked potentials (CCEPs) study. *Clin. Neurophysiol.* 124, 1547–1556. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.01.024>
- Kucukyuruk, B., Richardson, R.M., Wen, H.T., Fernandez-Miranda, J.C., Rhoton, A.L., 2012. Microsurgical Anatomy of the Temporal Lobe and Its Implications on Temporal Lobe Epilepsy Surgery. *Epilepsy Res. Treat.* 2012, 1–17. <https://doi.org/10.1155/2012/769825>
- Laxton, A.W., Tang-Wai, D.F., McAndrews, M.P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., Wherrett, J., Naglie, G., Hamani, C., Smith, G.S., Lozano, A.M., 2010. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 68, 521–34. <https://doi.org/10.1002/ana.22089>
- Lee, H., Fell, J., Axmacher, N., 2013. Electrical engram: How deep brain stimulation affects memory. *Trends Cogn. Sci.* 17, 574–584. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.002>
- Leech, R., Braga, R., Sharp, D.J., 2012. Echoes of the Brain within the Posterior Cingulate Cortex. *J. Neurosci.* 32, 215–222. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3689-11.2012>
- Leech, R., Sharp, D.J., 2014. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137, 12–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>
- Lesser, R.P., Lee, H.W., Webber, W.R.S., Prince, B., Crone, N.E., Miglioretti, D.L., 2008. Short-term variations in response distribution to cortical stimulation. *Brain* 131, 1528–1539. <https://doi.org/10.1093/brain/awn044>
- Lozano, A.M., Lipsman, N., 2013. Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation. *Neuron* 77, 406–424. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.020>
- Maguire, E.A., 2001. The retrosplenial contribution to human navigation: A review of lesion and neuroimaging findings. *Scand. J. Psychol.* 42, 225–248.
- Mandonnet, E., Winkler, P.A., Duffau, H., 2010. Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: Principles, advantages and limitations. *Acta Neurochir. (Wien)*. 152, 185–193. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0469-0>
- Matsumoto, R., Nair, D.R., Ikeda, A., Fumuro, T., Lapresto, E., Mikuni, N., Bingaman, W., Miyamoto, S., Fukuyama, H., Takahashi, R., Najm, I., Shibasaki, H., Lüders, H.O., 2012. Parieto-frontal network in humans studied by cortico-cortical evoked potential. *Hum. Brain Mapp.* 33, 2856–2872. <https://doi.org/10.1002/hbm.21407>

- Matsumoto, R., Nair, D.R., LaPresto, E., Bingaman, W., Shibasaki, H., Lüders, H.O., 2007. Functional connectivity in human cortical motor system: A cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 130, 181–197. <https://doi.org/10.1093/brain/awl257>
- Matsumoto, R., Nair, D.R., LaPresto, E., Najm, I., Bingaman, W., Shibasaki, H., Lüders, H.O., 2004. Functional connectivity in the human language system: A cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 127, 2316–2330. <https://doi.org/10.1093/brain/awh246>
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L., Kuhl, D.E., 1997. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 42, 85–94. <https://doi.org/10.1002/ana.410420114>
- Munari, C., Kahane, P., Tassi, L., Francione, S., Hoffmann, D., Russo, G. Lo, Benabid, A.L., 1993. Intracerebral Low Frequency Electrical Stimulation: a New Tool for the Definition of the "Epileptogenic Area"? *BT - Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery* 10, in: Meyerson, B.A., Broggi, G., Martin-Rodriguez, J., Ostertag, C., Sindou, M. (Eds.), . Springer Vienna, Vienna, pp. 181–185.
- Penfield, W., 1958. Some Mechanisms of Consciousness Discovered During Electrical Stimulation of the Brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 44, 51–66. <https://doi.org/10.1073/pnas.44.2.51>
- Pouratian, N., Cannestra, A.F., Bookheimer, S.Y., Martin, N.A., Toga, A.W., 2004. Variability of intraoperative electrocortical stimulation mapping parameters across and within individuals. *J. Neurosurg.* 101, 458–466. <https://doi.org/10.3171/jns.2004.101.3.0458>
- Rizzi, M., Marras, C.E., 2017. Deep brain stimulation for the treatment of aggressive behaviour: Considerations on pathophysiology and target choice. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 95, 114–116. <https://doi.org/10.1159/000460260>
- Selimbeyoglu, A., 2010. Electrical stimulation of the human brain: perceptual and behavioral phenomena reported in the old and new literature. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00046>
- Selimbeyoglu, A., Parvizi, J., 2010. Electrical stimulation of the human brain: perceptual and behavioral phenomena reported in the old and new literature. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 46. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00046>
- Shah, A., Jhawar, S.S., Goel, A., 2012. Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *J. Clin. Neurosci.* 19, 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2011.04.039>
- Shibata, H., 1993. Efferent projections from the anterior thalamic nuclei to the cingulate cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 330, 533–542. [https://doi.org/10.1016/S0921-8696\(06\)80151-9](https://doi.org/10.1016/S0921-8696(06)80151-9)
- Skinner, E.I., Fernandes, M. a, 2007. Neural correlates of recollection and familiarity: a review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia* 45, 2163–79. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.007>
- Steinvorth, S., Corkin, S., Halgren, E., 2006. Ecphory of autobiographical memories: An fMRI study of recent and remote memory retrieval. *Neuroimage* 30, 285–298. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.09.025>
- Summerfield, J.J., Hassabis, D., Maguire, E.A., 2009. NeuroImage Cortical midline involvement in autobiographical memory. *Neuroimage* 44, 1188–1200. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.09.033>
- Suthana, N., Haneef, Z., Stern, J., Mukamel, R., Behnke, E., Knowlton, B., Fried, I., 2012. Memory Enhancement and Deep-Brain Stimulation of the Entorhinal Area. *N. Engl. J. Med.* 366, 502–510. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107212>
- Talairach, J., Bancaud, J., Bonis, A., Szikla, G., Tournoux, P., 1962. Functional Stereotaxic Exploration of Epilepsy. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 22, 328–331. <https://doi.org/10.1159/000104378>
- Tasker, R.R., 1998. Deep brain stimulation is preferable to thalamotomy for tremor suppression. *Surg. Neurol.* 49, 145–154. [https://doi.org/10.1016/S0090-3019\(97\)00459-X](https://doi.org/10.1016/S0090-3019(97)00459-X)
- Titiz, A.S., Hill, M.R.H., Mankin, E.A., Aghajan, Z.M., Eliashiv, D., Tchemodanov, N., Maoz, U., Stern, J., Tran, M.E., Schuette, P., Behnke, E., Suthana, N.A., Fried, I., 2017. Theta-burst microstimulation in the human entorhinal area improves memory specificity. *Elife* 6, 1–18. <https://doi.org/10.7554/eLife.29515>
- Trébuchon, A., Chauvel, P., 2016. Electrical Stimulation for Seizure Induction and Functional Mapping in Stereoelectroencephalography. *J. Clin. Neurophysiol.* 33, 511–521. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000313>
- Valenstein, E., Bowers, D., Verfaellie, M., M. Heilman, K., Day, A., Watson, R., 1988. Retrosplenial amnesia, *Brain : a journal of neurology*. <https://doi.org/10.1093/brain/110.6.1631>
- Vann, S.D., Aggleton, J.P., Maguire, E.A., 2009. What does the retrosplenial cortex do? *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 792–802. <https://doi.org/10.1038/nrn2733>
- Vogt, B.A., Pandya, D.N., Rosene, D.L., 1987. Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J. Comp. Neurol.* 262, 256–270. <https://doi.org/10.1002/cne.902620207>



- Vogt, B.A., Vogt, L., Laureys, S., 2006. Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage* 29, 452–466. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.048>
- Xia, M., Wang, J., He, Y., 2013. BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics. *PLoS One* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068910>
- Zangaladze, A., Nei, M., Liporace, J.D., Sperling, M.R., 2008. Characteristics and clinical significance of subclinical seizures. *Epilepsia* 49, 2016–2021. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01672.x>

## SUPPLEMENTARY DATA

**Table S1: Clinical characteristics and SEEG conclusions in the others 17 patients with an electrode in PCR but without EBS in this region.**

Patient	Sex	Age	Hemisphere (Left: L, Right: R, Bilateral: B), Seizure onset zone (SEEG)	Side (Left: L, Right: R, Bilateral: B), MRI lesion type
28	F	62	R, Mesio-frontal	R, Dysplasia in frontal lobe
29	M	39	R, Temporo-occipital	R, Posterior micropolygyria
30	M	55	L, Mesio-temporal	B, Hippocampal atrophy
31	M	43	L, Mesio-temporal	B, Post-traumatic basi-frontal sequelae and L, HS
32	M	36	R, Mesio-temporal	R,HS
33	F	45	L, Mesio-lateral temporal	B, Meningoencephaloceles temporal
34	F	40	L, Mesio-temporal	L, HS and arteriovenous malformation
35	F	48	L, Mesio-temporal	Normal
36	F	47	L, Mesio-temporal	Normal
37	M	41	L, Mesio-temporal	L, HS and vascular sequela temporo-occipital
38	M	50	R, Mesio-temporal	R, HS and vascular sequela posterior temporo-parietal
39	M	43	B, Bitemporal	L, Hippocampal abnormality
40	F	40	R, Mesio-temporal	L, HS
41	M	45	B, Bitemporal	B, Meningoencephaloceles temporal
42	M	36	R, Mesio-temporal	R, Large dysembryoplastic neuroepithelial tumor
43	M	53	L, Mesio-temporal	L, HS
44	M	42	L, Mesio-temporal	L,HS

**Table S2: Number and proportions of EBS inducing CCEP or AD related to PCR according to each location, and their propagation.**

Directions of CCEP or AD induced by EBS (original EBS>location of CCEP/AD)	PCR> Amy	PCR> AntHc	PCR> PostHc	PCR> Rhi	PCR> ACG	Amy> PCR	AntHc >PCR	PostHc >PCR	Rhi >PCR	ACG >PCR
EBS inducing CCEP (number)	0	1	9	0	0	17	16	22	18	0
Patients (with EBS+CCEP in a specific direction/all patients with all EBS+CCEP)	0/34	1/30	5/30	0/27	0/10	8/34	10/30	12/30	7/27	0/10
% (CCEP in each direction/all EBS with CCEP)	0	3.7	33.33	0	0	12.3	20	30.14	22.9	0
Number of EBS with AD	0	0	0	0	0	12	12	3	6	0
Patients (with EBS+AD in a specific direction/all patients with all EBS+AD)	0/34	0/30	0/30	0/27	0/10	7/34	8/30	2/30	6/27	0/10
Percentage: AD/EBS with AD	0	0	0	0	0	22.2	31.58	18.6	15	0
% (Electrical efficacy of original EBS/all EBS with electrical efficacy in each location)	0	3.33	30	0	0	14.6	23.33	27.5	20.6	0



# I. Etude n°7 : Etude de l'effet des stimulations électriques intracérébrales sur l'activité neuronale et sur l'optimisation du bilan pré-chirurgical des épilepsies partielles pharmacorésistantes (Etude StiMiC)

RC31/17/0345

Financement ARI du CHU de Toulouse 2017 pour 3 ans

Déposé le 23-11-2017, accepté par l'ANSM, validé par le CPP de Paris – Hôpital Kremlin Bicêtre.

---

## Valorisation :

- Etude en cours de démarrage
- 1 poster scientifique : 21<sup>ème</sup> Journées Françaises d'Epileptologie, Lyon, France (2018) - Prix « Meilleur Poster Jeunes ».

---

## Résumé

### Contexte

Deux procédures médicales sont appliquées pendant toute stéréoelectroencéphalographie (SEEG), au cours du bilan préchirurgical des épilepsies pharmacorésistantes : l'enregistrement des crises épileptiques spontanées et l'application de stimulations électriques intra-cérébrales directes (SEIC) des aires cérébrales où les électrodes sont implantées. Lors de chaque SEIC, le clinicien choisit : une fréquence, une intensité, une localisation de SEIC. Les SEIC ont un double objectif : déterminer la connectivité et l'organisation spatiale de la zone épileptogène (ZE) et déterminer le rôle fonctionnel de l'aire cérébrale stimulée afin de guider la résection chirurgicale.

Mais le protocole de SEIC actuel n'est pas optimal. Le planning de SEIC est basé sur des connaissances empiriques, avec une hétérogénéité de la stratégie de SEIC entre les différents centres. Les paramètres de SEIC ont peu évolué depuis les premières SEEG (années 1960) alors que nos connaissances sur l'organisation de la ZE et le mode d'installation des crises n'ont cessé de progresser. La rentabilité des SEIC est faible à moyenne avec : beaucoup de SEIC n'aboutissant à aucun phénomène dans des zones « fonctionnelles » (possibilité d'un grand nombre de faux négatifs), des SEIC potentiellement inutiles faisant perdre du temps au clinicien et au patient, des faux positifs (crises inhabituelles chez les patients) et des SEIC à l'origine de phénomènes non reproductibles malgré une localisation et des paramètres électriques identiques.

L'une des principales raisons à ces limites est que l'impact direct des SEIC au niveau local sur l'activité neuronale et sur les potentiels de champs locaux reste inexploré. Les principales données disponibles d'activité neuronale suivant des SEIC sont anciennes et chez l'animal. Il n'existe pas de données in vivo chez l'Homme sur les modifications d'activité neuronale, en particulier en fonction des paramètres des stimulations électriques, dans le champ spécifique de l'épilepsie. Améliorer la procédure de stimulation en SEEG passe par une meilleure connaissance des effets sur l'activité neuronale des SEIC en fonction des paramètres choisis.

## Objectifs

Nous allons étudier la dynamique neuronale consécutive aux SEIC en fonction des variations des paramètres de SEIC. Nous disposons d'une nouvelle électrode hybride intracérébrale qui associe des macrocontacts classiques et des microélectrodes à son extrémité (2 à 3 tétrodes, configuration encore jamais utilisée chez l'Homme) permettant d'enregistrer simultanément l'activité neuronale unitaire.

L'objectif principal sera de décrire la variation immédiate du taux de décharge neuronale en fonction du type de SEIC (= en fonction de la fréquence et de la localisation de SEIC).

Les objectifs secondaires seront de : 1 - évaluer l'association entre la variation immédiate du taux de décharge neuronale et la présence ou non d'un effet de la SEIC (signes cliniques ou modification de l'EEG intracérébral), 2 - évaluer le taux de décharge neuronale selon le sous-type cellulaire, 3 - évaluer le taux de décharge en fonction de la localisation par rapport à la SEIC (site de SEIC et à distance du site de SEIC, dans la ZE et en dehors de la ZE).

## Méthodes

L'étude sera proposée à l'ensemble des sujets épileptiques pharmacorésistants (entre 12 et 65 ans) bénéficiant d'une SEEG dans l'unité des Explorations Neurophysiologiques du CHU de Toulouse et ayant donné leur consentement libre et éclairé pour participer au protocole STIMIC. L'inclusion de 20 patients est prévue.

Un protocole de SEIC avec des fréquences différentes (fréquences standards de 50 et 1Hz, et fréquences propres à STIMIC – adaptées au lobe de stimulation et au pattern de début de crise des patients) est proposé. 2 à 4 électrodes hybrides (micromacroélectrodes) sont implantées par patient, parmi les autres électrodes classiques de SEEG, afin d'étudier l'activité neuronale. La phase totale de SEIC devrait être augmentée d'1h à 1h30 environ pour chaque patient (soit 1 à 2 sessions de SEIC, 2 sessions supplémentaires ne seront jamais dépassées). La durée totale de la SEEG n'est pas modifiée, sans interférence avec la procédure clinique habituelle.

## Résultats préliminaires

A ce stade nous n'avons pu effectuer que des analyses neuronales dans le cadre de SEIC du protocole classique sans ajout des fréquences « nouvelles » propres à *StiMiC*, chez 10 patients. Le premier patient sera inclus dans le protocole *StiMiC* à la fin du mois de novembre 2018. Des enregistrements avec électrodes hybrides ont néanmoins pu être réalisés dans le cadre du protocole standard, validant la faisabilité d'analyses neuronales au site de SEIC et à distance de la SEIC.

Les résultats préliminaires montrent des comportements neuronaux différents (variation du taux de décharge) au site de SEIC ou même très à distance du site de SEIC, et des comportements différents d'un même neurone en fonction des paramètres de stimulation, alors qu'aucune modification n'est visible sur l'EEG intracrânien. Nous observons également des modifications prolongées dans le temps sur plusieurs minutes d'une seule SEIC.

## Conclusions

Ces résultats préliminaires démontrent la faisabilité, malgré des artefacts liés à la délivrance du courant des SEIC (saturation du signal par exemple, mais inconstante), d'enregistrement l'activité neuronale préalable et consécutive à des SEIC, à différentes localisations par rapport à la SEIC et par un tout nouveau design d'électrode hybride avec tétrodes. Des données d'une grande valeur scientifique sur l'effet des stimulations électriques cérébrales in vivo chez l'Homme pourront être obtenues à différentes échelles (cliniques, EEG à l'échelle de populations neuronales ou sur l'activité neuronale unitaire) afin de tenter de mieux comprendre la cascade d'effets provoqués par une stimulation électrique cérébrale.

---

### **Planning de la recherche**

- Premières inclusions : novembre 2018.
  - L'objectif de 20 patients devrait théoriquement être atteint en 2 ans.
  - Acquisitions des données au CHU de Toulouse, deux étudiants doivent collecter ces données et participer à l'établissement des schémas de stimulation.
  - Analyse des données neuronales par une collaboration CerCo (équipe d'Emmanuel Barbeau) et MNI (équipe d'Adrien Peyrache) avec pour objectifs :
    - Développer le traitement des données sous l'angle des tétrodes (*Peyrache et al., 2009*)
    - Etudier les modifications de l'activité neuronale en relation avec les oscillations cérébrales
    - Identification des caractéristiques des potentiels d'action correspondant à des sous-types cellulaires
    - Utilisation d'outils de spike-sorting et de mesure des interactions (cross-correlations) entre neurones.
  - Création d'une base de données informatisées au CHU de Toulouse de l'ensemble des SEIC (localisations, paramètres, effets cliniques et électrophysiologiques).
-





# **Etude de l'effet des stimulations électriques intracérébrales sur l'activité neuronale et sur l'optimisation du bilan préchirurgical des épilepsies partielles pharmacorésistantes**

## **Projet StiMiC**

*Jonathan Curot<sup>a,b,c</sup>, Elodie Despouy<sup>b,c</sup>, Martin Deudon<sup>b,c</sup>, Marie Denuelle<sup>a</sup>, Jean-Christophe Sol<sup>c,d</sup>,  
Jean-Albert Lotterie<sup>e</sup>, Luc Valton<sup>a,b</sup>, Emmanuel J. Barbeau<sup>b,c</sup>*

*a – Explorations Neurophysiologiques, CHU de Toulouse, France*

*b – CerCo, CNRS, UMR5549, Toulouse Mind and Brain Institute, France*

*c – Université Paul Sabatier, Toulouse, France*

*d – Neurochirurgie, CHU de Toulouse, France*

*e – Radio-chirurgie stéréotaxique, Unité de gammaknife, CHU Toulouse, France*

### **RC31/17/0345**

**Cette recherche interventionnelle a obtenu le financement de l'appel à projet Recherche et Innovation 2017 du CHU de Toulouse.**

**Validation par le CPP et l'ANSM.**

Version n°1.1 du 23/11/2017

Numéro ID-RCB: 2018-A00383-52

### **ABREVIATIONS**

EEG : Electro-encéphalogramme

FDG : Fluorodesoxy-glucose

EPPR : Epilepsie partielle pharmacorésistante

TEP : Tomographie par émission de positons

IRM : Imagerie par résonance magnétique

SEEG : Stéréoélectroencéphalographie

SEIC : Stimulations électriques cérébrales directes

SPECT : Single-photon emission computed tomography (Scintigraphie cérébrale, tomographie d'émission monophotonique).

ZE : Zone épileptogène

## INTRODUCTION

La SEEG est l'enregistrement intracérébral de l'EEG grâce à l'implantation de plusieurs macroélectrodes profondes qui permettent d'enregistrer l'EEG avec une grande résolution spatiale (de l'ordre du millimètre) là où l'EEG de surface n'atteint qu'une résolution de l'ordre du centimètre. Cette technique a été définie dès les années 1950, et est désormais pratiquée de manière courante dans la plupart des grands centres de chirurgie de l'épilepsie. Le bon déroulement de la SEEG nécessite un monitoring continu de l'EEG pour définir la ZE (Bancaud & Talairach, 1965 ; Talairach, Bancaud et al., 1974). Elle implique l'enregistrement de crises épileptiques spontanées, la réalisation de stimulations électriques intracérébrales directes (SEIC) à basse et haute fréquence et si possible des enregistrements de sommeil. La SEEG est également indiquée chez l'enfant, même très jeune, chez qui elle est bien tolérée (Francione et al., 2003, Cossu et al., 2012 ; Taussig et al., 2012). La procédure de SEEG et ses indications n'ont pas de spécificités propres pour la population pédiatrique comparativement à la population adulte (Gonzalez-Martinez et al., 2014).

L'enregistrement des crises spontanées et l'application de SEIC sont les deux procédures médicales principales dont le patient fait l'objet durant la SEEG. A l'issue de la SEEG, l'interprétation de l'origine et la propagation des crises spontanées, combinée avec les éléments obtenus lors des SEIC permet normalement une bonne compréhension de l'épilepsie du patient ce qui conduit à proposer une stratégie neurochirurgicale adaptée, quand elle est possible.

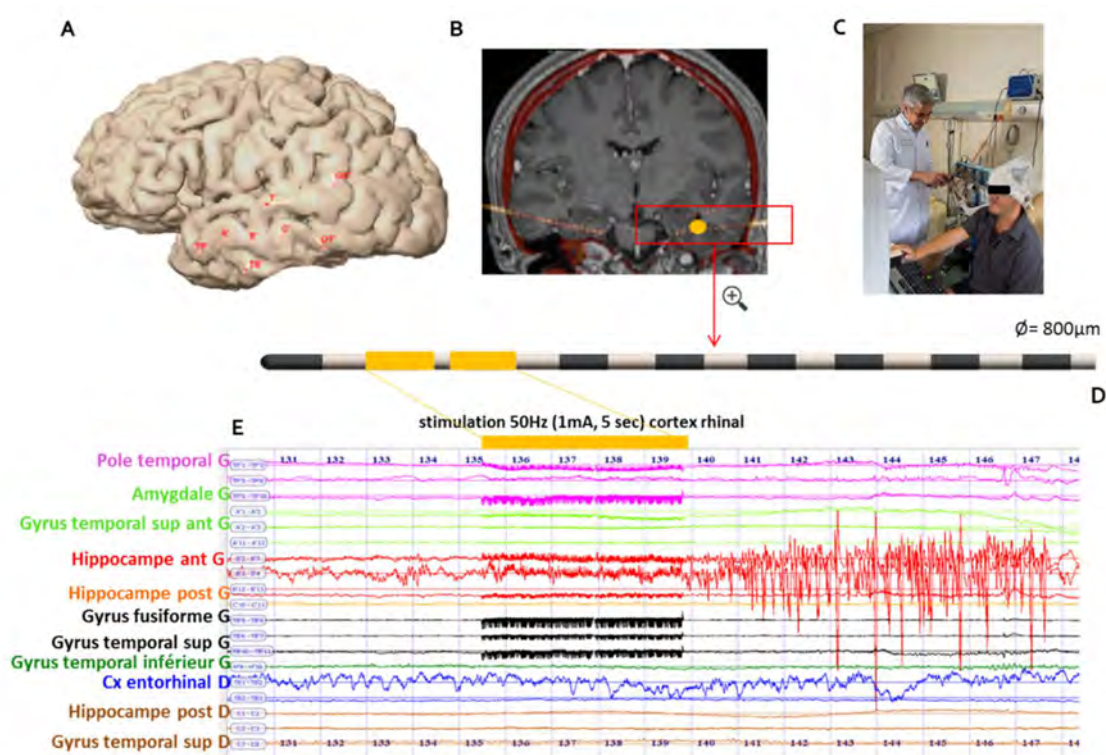
Les SEIC en cours de SEEG sont systématiquement pratiquées (cf. Figure 1) et représentent un aspect clé de cette procédure. **Elles ont un double objectif :**

- **déterminer la sensibilité épileptogène locale.** Elles contribuent à délimiter la localisation, la connectivité et donc l'organisation spatiale de la ZE (Chauvel et al., 1993, Kahane et al., 1993, Landré et al., 2004, Kahane et al., 2006, Trébuchon & Chauvel, 2016). Les stimulations sont généralement pratiquées après une première crise épileptique spontanée enregistrée en cours de SEEG. Quand aucune crise spontanée n'a été enregistrée les premiers jours d'exploration, les SEIC peuvent modifier le seuil de certaines structures cérébrales et donc favoriser l'apparition de crises épileptiques au cours de la SEEG. D'une part, les SEIC permettent de vérifier que la ZE présumée est excitable. Les SEIC qui induisent des crises permettent d'obtenir une comparaison avec les crises épileptiques spontanées. D'autre part, les SEIC permettent de vérifier que les régions correspondant aux hypothèses alternatives de localisation de la ZE (dont les régions contralatérales) ne sont pas excitables. Cette question de la différence d'excitabilité entre la ZE présumée, ses limites et les zones correspondant aux hypothèses alternatives est un point essentiel. Ces stimulations participent donc de manière importante à la réflexion diagnostique de la SEEG.
- **déterminer le rôle fonctionnel de l'aire cérébrale stimulée** afin de guider la résection chirurgicale. Les SEIC permettent en effet une étude plus large de la connectivité fonctionnelle des régions implantées stimulées et de réaliser une cartographie fonctionnelle avant une décision chirurgicale : par exemple, produire un trouble du langage comme une anomie après une stimulation de la région temporo-basale antérieure gauche (Usui et al., 2005 ; Trébuchon & Chauvel, 2016). Ces stimulations participent ainsi à mieux déterminer les risques opératoires d'une chirurgie d'exérèse et le pronostic post-opératoire des patients qui seront opérés.

## 1. Méthode actuelle de SEIC

Les SEIC sont en général réalisées lors de plusieurs sessions après l'obtention de la ou des premières crises épileptiques spontanées, ou après environ une semaine sans crise épileptique spontanée. En général, 3 à 4 sessions sont réalisées, mais parfois plus pour certains patients : le nombre de SEIC dépend notamment du type d'implantation et du nombre d'électrodes implantées. Chaque séance dure environ trente minutes à une heure, pendant la(es)quelle(s) de multiples SEIC brèves sont réalisées. Les SEIC sont appliquées entre deux contacts adjacents (principalement situés en substance grise), avec un courant biphasique et bipolaire (Figure 1).

La procédure consiste à inviter le patient à effectuer une tâche simple, par exemple lire à voix haute, puis à effectuer la stimulation sans que celui-ci ne le sache. Le patient est généralement assis au lit ou dans un fauteuil. Ces stimulations sont parfaitement indolores et le patient ne sait pas précisément à quel moment le courant de faible intensité est délivré. Le médecin est aux côtés du malade pendant toute la durée des SEIC. Il surveille l'état clinique et le tracé EEG en permanence pour déterminer si la stimulation évoque une post-décharge (modifications de l'activité électrique cérébrale dans les suites d'une stimulation), voire le début d'une crise qui rappellerait les crises spontanées. Si le patient s'arrête d'effectuer la tâche en cours (par exemple de lire), cela signifie que la stimulation a interféré avec les mécanismes cognitifs mis en jeu dans la tâche, ce qui peut ainsi être interprété fonctionnellement.



## 2. Des paramètres de SEIC probablement non optimaux

Il est licite de se questionner sur la pertinence des paramètres électriques actuellement utilisés en SEIC pour de multiples raisons, que nous détaillons plus bas :

- le planning de SEIC est surtout basé sur des connaissances empiriques et l'expérience de chacun. Par conséquent, on constate une certaine hétérogénéité des paramètres utilisés dans les différents centres, et plus largement dans les différentes techniques de stimulation ou de neuromodulation électrique cérébrale en général.
- une rentabilité faible à moyenne des SEIC, avec beaucoup de stimulations n'aboutissant à aucun phénomène dans des zones fonctionnelles, ce qui n'exclut donc pas la possibilité d'un grand nombre de faux négatifs liés à des paramètres inadaptés. La présence de faux positifs (correspondant à des crises inhabituelles chez les patients, pouvant être liées par exemple à des paramètres inadaptés comme des stimulations à haute fréquence de trop forte intensité sur un cortex moteur primaire) est également possible, là encore liés à des paramètres inadaptés.
- des connaissances très parcellaires de l'effet des SEIC à l'échelle de populations neuronales et à l'échelle de la cellule neuronale, et donc une connaissance uniquement partielle des corrélats neuronaux de l'effet des variations des paramètres de stimulation.
- des fréquences de SEIC qui n'ont pas été modifiées au cours des dernières décennies malgré l'avancée des connaissances sur les oscillations cérébrales et l'organisation des réseaux à l'origine des crises épileptiques et des processus épileptiques (Başar et al., 2001; Buzsáki & Andreas, 2004; Düzel et al., 2010; Kahana, 2006; Sederberg et al., 2003).

- **Des paramètres de SEIC choisis empiriquement**

Les SEIC sont réalisées en envoyant un courant électrique de très faible ampérage entre deux plots adjacents d'une électrode. Mais il n'existe encore aucune recommandation officielle sur les paramètres et le schéma de stimulations à employer en cours de SEEG.

Les équipes françaises ont pour habitude d'utiliser des stimulations de 1Hz (« chocs ») et de 50 Hz (« trains »), mais les paramètres d'intensité et de durée de stimulation peuvent varier en fonction des équipes, de leurs habitudes et de leur expertise clinique. Le nombre de SEIC appliquées pour chaque patient est également variable. La durée d'une minute proposée entre deux stimulations semble également choisie de manière empirique. Certaines équipes préfèrent maintenir jusqu'à 3 minutes entre deux stimulations.

Des recommandations françaises ont été récemment publiées (Isnard et al., 2018), sur la base d'une collaboration entre les différents centres experts français, pour tenter d'harmoniser les pratiques au sein des différentes équipes d'épileptologie. Les paramètres habituellement utilisés pour les SEIC et donc ceux qui ont fait l'objet des discussions pour la préparation de ces recommandations sont :

- les SEIC sont effectuées entre deux plots contigus de l'électrode en bipolaire et en courant biphase.

- deux fréquences de SEIC sont utilisées :
  - *des SEIC de basse fréquence appelées « chocs » : fréquence de 1 Hz, pulses de durée de 0,5 à 3 millisecondes, intensité de 0,5 à 4 mA, durée de 10 (ou 20) à 60 secondes.* Les « chocs » sont habituellement utilisés pour déclencher une crise dans les structures avec le plus faible seuil d'excitabilité. Quand la stimulation a pour but de déclencher une crise, il est conventionnellement recommandé de débuter par des stimulations par « chocs » dans les structures qui appartiennent le plus probablement à la zone épileptogène. Les « chocs » sont intéressants pour déclencher des crises dans certaines structures, comme l'hippocampe ou les dysplasies corticales, pour une cartographie fonctionnelle des aires primaires et pour une étude de la connectivité fonctionnelle.
  - *des SEIC à plus haute fréquence appelées « trains » : fréquence de 50 Hz, pulses de durée de 0,5 à 1 millisecondes, intensité de 0,5 à 5 mA, durée de 3 à 8 secondes.* Mais il est recommandé de ne pas dépasser 1,5 mA pour ces stimulations pour la cartographie fonctionnelle (Trébuchon & Chauvel, 2016). Les « trains » de stimulation sont utiles pour déclencher des crises et pour une cartographie fonctionnelle. Les « trains » doivent être réalisés avec précaution dans le cortex moteur et sensitif primaire (« trains » brefs et de faible intensité): l'excitabilité de cette structure est plus faible, la stimulation par « train » pourrait induire une crise non habituelle (et donc un faux positif).
- différentes intensités sont choisies de manière croissante pour la même fréquence de stimulation pour un site de stimulation. Une intensité produisant un effet n'est pas dépassée : il n'y a pas d'application d'une autre SEIC pour la même fréquence à la même localisation avec une intensité plus importante.
- en l'absence d'effet EEG ou clinique, une limite maximale d'intensité n'est jamais dépassée. Celle-ci est variable en fonction des centres (mais des intensités de 4 mA ne sont pas dépassées).
- les SEIC sont pratiquées en général après l'obtention d'une crise spontanée. Elles doivent être réalisées par un neurologue qui connaît le statut médicamenteux antiépileptique (sevrage complet, partiel ou non réalisé).
- la durée de la SEIC est un paramètre important : une durée de stimulation plus longue dans les cortex associatifs a plus de chances de produire une réponse positive. Il est important d'attendre entre deux stimulations le retour de l'activité électrophysiologique à son niveau antérieur.
- la cartographie fonctionnelle peut être complétée par l'enregistrement d'activités évoquées (potentiels évoqués ou activité oscillatoire) en réponse à certains stimuli.

Mais le choix de ces paramètres est empirique et se base entre autres sur la technique de chirurgie éveillée de Wilder Penfield (qui utilisait des trains de 50 à 60 Hz principalement pour la stimulation du cortex externe ; Penfield & Boldrey, 1937) et sur les premières recommandations de Jean Bancaud et Jean Talairach, dans les années 1960 et 1970, dont les travaux restent la principale source d'inspiration et pièce fondatrice des protocoles de stimulations utilisés dans les différents centres français lors de la SEEG (Bancaud & Talairach, 1965 ; Talairach, Bancaud et al., 1974).

Voici un exemple des recommandations de Bancaud et Talairach : *« ces paramètres doivent être ajustés au niveau d'excitabilité et aux types de réponses que l'on souhaite par l'ébranlement de telle ou telle structure. Par exemple la stimulation des zones motrices ou sensitives primaires dont le seuil est bas [...] demande l'emploi ou l'impulsion de chocs isolés ou d'impulsions à fréquences lentes*

*(1/seconde), de voltage élevé et de durée longue (2 à 5 ms) de manière à obtenir des réponses coups par coups. [...] Par contre la stimulation des aires associatives réclame, si le but recherché est la reproduction de l'aura, d'utiliser des trains d'impulsions (20 à 100/sec) de durée brève (<1 ms) et de bas-voltage (<8V), la durée de passage n'excédant pas le plus souvent 5 secondes, au risque de créer des perturbations locales importantes au point stimulé et rendant la région inexcitable. [...] Il est souhaitable en raison des variations de seuil de réponses dues au phénomène d'épuisement des structures soumises à la stimulation directe, de laisser s'écouler plus d'une minute entre deux incitations successives. »*

Si des précisions primordiales sont apportées par Bancaud et Talairach (comme la nécessité de prise en compte d'un couple paramètres + type de structure stimulée, ou d'une durée minimale entre deux stimulations), l'éventail de combinaisons des paramètres potentiellement et théoriquement applicables est énorme (ex. SEIC de 20 à 100 Hz), responsables de quantités de courant délivré très variables (donc un impact différent sur le cortex cérébral). On peut se questionner sur la raison pour laquelle c'est une fréquence de 50 Hz et non de 60 ou 70 Hz qui a été retenue par exemple.

On comprend donc que la précision de ces recommandations françaises pourrait être améliorée, notamment par des études ciblant spécifiquement les différents paramètres de SEIC, dont le paramètre fréquentiel.

- **Une rentabilité faible à moyenne des SEIC**

Tout d'abord, le nombre de SEIC aboutissant à un phénomène clinique ou une post-décharge apparaît relativement faible au cours d'une SEEG, comparativement aux nombres de stimulations appliquées. En prenant l'exemple du CHU de Toulouse, le taux de SEIC aboutissant à un phénomène (qu'il soit clinique et/ou électrophysiologique) peut parfois être très faible chez certains patients.

Les SEIC ont aussi pour but de permettre une cartographie fonctionnelle en induisant des phénomènes cliniques hors de crises d'épilepsie. De nombreuses stimulations n'aboutissent à aucun phénomène, qu'il soit clinique ou électrophysiologique, alors que l'on stimule dans une zone fonctionnelle. Des souvenirs sont parfois induits par des SEIC appliquées dans les régions temporales (structures-clés des réseaux de la mémoire). Malgré le fait que les différentes sous-structures du lobe temporal soient très fréquemment stimulées, seulement 4% des stimulations de la région temporale aboutissent à des réminiscences (Curot et al., 2017). Cette très faible prévalence démontre que nous ne maîtrisons pas les paramètres de SEIC pour reproduire ce type de phénomène clinique chez chaque patient stimulé, dans une région pourtant connue pour appartenir au réseau fonctionnel de la mémoire.

On peut donc supposer que parmi les SEIC actuellement appliquées, un certain nombre sont inutiles, potentiellement en raison de paramètres inadaptés à la structure stimulée, et qu'une meilleure connaissance de l'effet local des stimulations et de l'impact précis des différents paramètres de SEIC pourrait aider à mieux cibler les paramètres utiles.

- **Peu de données sur les corrélats neuronaux des SEIC**

L'effet des SEIC à l'échelle neuronale reste peu connu et explique le choix empirique des paramètres de stimulation. Il s'agit dans un grand nombre de cas de données anciennes et chez l'animal (Ranck, 1975). Il n'existe pas à notre connaissance de données in vivo chez l'Homme sur les modifications d'activité neuronale, en fonction des paramètres des stimulations électriques, dans le champ spécifique de l'épilepsie. L'impact direct des SEIC au niveau local sur l'activité neuronale et sur les potentiels de champs locaux, reste incertain (Borchers et al., 2011).

Pour éviter les faux positifs, un contrôle de l'effet de la stimulation est fait par le médecin en évaluant de manière concomitante l'enregistrement EEG de l'activité cérébrale. La présence d'une post-décharge, d'un ralentissement local ou étendu, peuvent ainsi être mis en évidence. Mais un EEG normal immédiatement après une SEIC ne présage pas la possibilité d'effets des SEIC à une échelle plus locale non captée par les macroélectrodes. Il est généralement conseillé d'attendre 1 à 3 minutes et un retour de l'EEG à l'état de base avant de lancer une nouvelle stimulation, mais là encore il n'est pas possible d'exclure l'absence de modifications sensibles persistantes à une échelle très locale non captée par les macroélectrodes.

Les mécanismes cellulaires de la stimulation du cortex humain ont surtout été explorés via des modèles neuronaux, mais les études in vivo sont extrêmement rares (Nathan et al., 1993 ; Rattay, 1999 ; Rattay & Wenger, 2010). Ces modèles ont par exemple étudié la distribution de la densité du courant généré par les SEIC et démontré que l'influence des électrodes sur l'excitabilité neuronale diminuait rapidement avec la distance (Nathan et al., 1993). Des études (pour revue, se reporter à Ranck, 1975) ont montré que la propagation du courant d'une intensité de 3 mA était capable de stimuler des structures nerveuses excitables à une distance de 5 mm. Les stimulations bipolaires entraîneraient une propagation plus limitée du courant qu'une stimulation monopolaire (Nathan et al., 1993).

Chez l'Homme, des travaux ont étudié in vivo l'importance de la propagation de la décharge épileptique (quantification de l'étendue de tissu affecté par la SEIC dans le cortex cérébral humain) au sein de potentiels de champs locaux (Winawer & Parvizi, 2016), mais l'impact direct sur l'activité neuronale n'a été que très peu exploré. Les principales études de l'activité neuronale ont été menées dans la cadre de la stimulation profonde pour le traitement de la maladie de Parkinson, avec des données sur les modifications de décharge neuronale après SEIC dans le thalamus ou d'autres noyaux gris centraux (Dostrovsky & Lozano, 2002). Ces résultats restent difficilement généralisables aux autres régions corticales, notamment temporales internes, cyto-architectoniquement différentes. De rares travaux chez l'animal, toujours dans le cadre de la maladie de Parkinson (Johnson et al., 2008), ou dans le cadre de la microstimulation chez le singe (Tehovnic et al., 2006 ; Logothetis et al., 2010) proposent que les SEIC inhiberaient l'activité neuronale locale, et que c'est cette inhibition locale qui modulerait de plus larges réseaux. Là-encore, aucune donnée n'existe chez l'Homme applicable au modèle de la pathologie épileptique et des stimulations avec macroélectrodes.

- **Quel rationnel pour la fréquence de stimulation ?**

En pratique clinique actuelle, uniquement des fréquences de 1 et de 50 Hz sont utilisées pour les SEIC au cours des SEEG. Aucune autre bande de fréquence n'est utilisée, et le choix de ces fréquences n'a pas évolué depuis des décennies, alors que nos connaissances sur les oscillations cérébrales dans les processus cognitifs (fréquences physiologiques) (Buzsáki & Andreas, 2004; Düzel

et al., 2010; Kahana, 2006) ou sur l'organisation de la ZE et le mode d'installation des crises (Bartolomei et al., 2017) n'ont cessé de progresser.

Pourtant d'autres bandes de fréquence méritent d'être étudiées, pour différentes raisons :

- a. **Si l'on considère la SEIC dans un cadre plus global, en incluant les stimulations électriques cérébrales profondes à visée thérapeutique (comme celles utilisées dans la maladie de Parkinson ou les essais thérapeutiques visant à améliorer les performances mnésiques), ou les autres méthodes d'explorations chirurgicales (comme l'électrocorticographie ou la chirurgie éveillée), on constate une grande hétérogénéité des fréquences de SEIC utilisées, allant de 4 Hz à 140 Hz (Al Otaibi, Hamani & Lozano, 2011 ; Lee, Fell & Axmacher, 2013 ; Figure 2).**

Des SEIC de plus haute fréquence ont aussi été décrites : ainsi des SEIC à 200, 350 voire 500 Hz ont montré de bons résultats pour une cartographie fonctionnelle du cortex moteur que ce soit chez l'adulte (Usui et al., 2008 ; Krieg et al., 2011) ou chez l'enfant (Schucht et al., 2014).

- b. **Très peu d'études se sont intéressées aux variabilités d'effet en fonction des paramètres utilisés lors des SEEG au niveau neuronal et à l'échelle clinique. Mais il semble que le type de fréquence utilisée soit un paramètre primordial et que des variations de fréquence entraînent des effets différents.**

Des études sur des séries de patients ont comparé la capacité de deux fréquences utilisées couramment, 1Hz et 50 Hz, à produire des signes cliniques. Les trains de haute fréquence sont plus fréquemment à l'origine des symptômes cliniques que les chocs à 1 Hz (Kahane, 1993, Munari et al., 1993; Kovac et al., 2016). Les hautes fréquences, comparées aux basses fréquences ont de plus grandes chances de produire des crises habituelles, mais aussi de mener à des faux positifs (Kahane et al., 1993; Munari et al., 1993; Landré et al., 2004). Les SEIC à basse fréquence sont également moins souvent à l'origine de post-décharge lors de la cartographie fonctionnelle (Zangaladze et al., 2008). Des effets différentiels ont aussi été observés en fonction de la fréquence utilisée pour la cartographie fonctionnelle du cortex moteur en chirurgie éveillée : là où une SEIC de 50 Hz peut induire une crise épileptique, une SEIC de 500 Hz n'entraîne pas au même site de stimulation de crise mais une réponse physiologique (un potentiel évoqué moteur), (Usui et al., 2008). Des données chez l'animal montrent de plus que des variations de la fréquence de stimulation ont un impact direct sur la fréquence de décharge neuronale (Johnson et al., 2008).



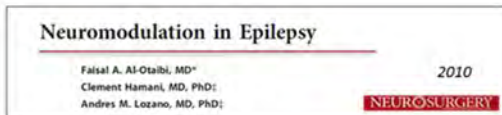


Table 1. Summary of brain regions in which memory-related phenomena could be elicited in TLE patients\*

Refs	Patients	Stimulation	Pulse type	Pulse duration (ms)	Stimulation duration (s)	Frequency (Hz)	Voltage (V)	Current (mA)	Brain region stimulated	Effects*
[126]	16	Rectangular, unidirectional	1	5	50	—	2-12	—	Hippocampus, amygdala, PHG, entorhinal, perirhinal	Dreamy states
[129]	1	Square waves with alternating polarity	1	5	50	—	1.5-2.5	—	Entorhinal, perirhinal	Experiential
[146]	24	Bipolar	1	5	50	—	1.37	—	Entorhinal, perirhinal	Dejà vu (EC), Déjà vu (PR)
[146]	7	Bipolar	1	5	50	—	0.5-2	—	Entorhinal, perirhinal	Dejà vu (EC), Déjà vu (PR)
[76]	36	Square, bipolar	0.5	—	—	—	0.5-4	—	Hippocampus, amygdala, PHG	Experiential
[77]	36	Lily waves with alternating polarity	—	0.1	—10	5	—10	—	Hippocampus, amygdala	Experiential
[78]	1	Biphasic	0.3-0.6	1-2.8	50	—	—	—	Left inferior temporal lobe	Vivid recollections of past memory
[123]	69	Square	3-5	—	40-100	1-5	0.005-0.5	—	Lateral and superior surfaces of the PFC, mainly R hemisphere	Experiential
[125]	16	Biphasic rectangular	1	5	50; 1 (P10)	2.5-6 (P1-P5)	1.5-3 (P6-P15)	—	Hippocampus, amygdala, PHG	Dreamy states

Table 2. Overview of DBS studies reporting the impact of stimulation of the subthalamic nucleus (STN) in PD patients, or the MTL or fornix in TLE patients\*

Refs	Patients	Stimulation parameters	Brain region stimulated	Valid memory	Nonverbal memory	Executive functions
STN stimulation						
[176]	15 PD	130	3.1	—	0.04-0.08	—
[82]	8 PD	60	25	1.5-2	—	—
[91]	82 PD	60.5	137	2.4	—	—
[92]	6 PD	60-90	130-185	—	1-5	—
[93]	19 PD	61.6	145.3	3.2	—	—
[94]	58 PD	60	130	9-7	—	—
[95]	20 PD	60	185	2.64-2.89	—	—
[96]	26 PD	60.1	178.8	3	—	—
[97]	9 PD	—	—	—	—	—
[98]	32 PD	60	130	—	—	—
[99]	1 PD	60	130	3.8-4.2	—	—
[100]	77 PD	—	—	—	—	—
[101]	24 PD	100-1000	130	0.04-0.08	—	—
[102]	24 PD	72.5	144	3.2	—	—
[103]	48 PD	—	—	—	—	—
[104]	49 PD	66	184.8	3	—	—
[105]	18 PD	63.2	157.86	2.71	—	—
[106]	24 PD	—	—	—	—	—
[107]	20 PD	60	144.1	2.8	—	—
[108]	76 PD	60.5	137	2.4	—	—
[109]	42 PD	60	185	2.8	—	—
[110]	11 PD	—	—	—	—	—
[111]	34 PD	—	—	—	—	—
[112]	135 PD	—	—	—	—	—
[113]	95 PD	10-100	100-200	—	—	—
[114]	37 PD	—	—	—	—	—
[115]	123 PD	60	130	—	—	—
[116]	44 PD	—	—	—	—	—
[117]	17 PD	60.5-65.3	165-168.4	3.21-3.54	50.7-75.6	—
[118]	66 PD	—	—	—	—	—
MTL or fornix stimulation in TLE patients						
[54]	8 TLE	450	130	0.5-2	—	—
[152]	8 TLE	250	3	—	—	—
[83]	11 TLE	300	5	—	—	—
[109]	2 TLE	60	185	0.8	—	—
[110]	10 TLE	450	130	1-2.5	—	—
[152]	9 TLE	450	130	0.3	300	—



Stimulated Target	Most Used Stimulation Parameters	Suggested Mechanism
Cerebellum	Cyclic mode, charge density of 2 $\mu\text{C}/\text{cm}^2/\text{phase}$ or (10-20 Hz, 450 $\mu\text{s}$ , up to 3.8 mA)	Stimulation of cerebellar GABAergic efferent fibers
Centromedian thalamic nucleus	Cyclic mode, 60-130 Hz, 0.21-0.45 ms, 6-10 V	Cortical electrophysiological desynchronization by corticothalamic projection stimulation
Anterior thalamic nucleus	Cyclic mode (1 min "on" and 5 min "off"), 145 Hz, 90 $\mu\text{s}$ , 5 V	Cortical electrophysiological desynchronization by corticothalamic projection stimulation
Subthalamic nucleus	Continuous stimulation, 130 Hz, 90 $\mu\text{s}$ , 0.8-5.2 V	Increase in SNr firing (GABAergic structures) by STN glutamatergic input stimulation
Caudate nucleus	Cyclic mode, 4-8 Hz, 2-6 V, up to 10 mA	Cortical inhibition
Hippocampus	Continuous monopolar, 190 Hz, 90 $\mu\text{s}$ , 1.8-4.5 V	Direct modulation of seizure focus network
Cortical stimulation and responsive neurostimulation	Biphasic pulses, 40-1000 $\mu\text{s}$ , 1-333 Hz, 0.5-12 mA	Direct modulation of seizure focus network
Posterior hypothalamic and mammillothalamic tract	Cyclic mode, 140 Hz, 90 $\mu\text{s}$ , 3 V	Desynchronization of hippocampal activities and modulation of seizure focus network

Figure 2 : Illustration de l'hétérogénéité des paramètres de stimulation dans les différentes techniques de modulation électrique cérébrale utilisant des électrodes profondes pour la plupart.  
Extraits de deux revues (Al Otaibi, Hamani & Lozano, 2011 ; Lee, Fell & Axmacher, 2013)

- c. D'autres fréquences, que nous nommerons pour des raisons de clarté dans notre étude « fréquences physiologiques », encore non employées en pratique clinique pourraient être plus pertinentes dans certaines structures stimulées et ajoutées au protocole de SEIC.

Les réseaux neuronaux fonctionnent grâce à la synchronisation d'oscillations dans des bandes de fréquences allant de 0,5 à + de 500 Hz (Buzsáki, 2004). Certains rythmes cérébraux sont préférentiellement mis en jeu dans des régions cérébrales particulières. C'est par exemple le cas de l'activité thêta (4-7.5 Hz) impliquée dans les processus mnésiques et préférentiellement enregistrée dans les régions temporales (Barbeau et al., 2005; Buzsáki, 2002; Düzel et al., 2010; Fell et al., 2003). La fréquence thêta est en effet l'un des rythmes dominant de la région temporale, notamment au niveau de l'hippocampe (Lopes Da Silva, 1993). Elle pourrait théoriquement être plus pertinente pour modifier l'activité cérébrale dans la région temporale. Or cette bande de fréquence n'est pas utilisée pour les SEIC des régions temporales. On peut également citer les exemples de la fréquence alpha (8-12 Hz) préférentiellement enregistrée dans les régions cérébrales postérieures ou la fréquence bêta (13-30 Hz) retrouvée préférentiellement au niveau frontal (Frascher et al., 2018). Les synchronies dans la bande gamma (30-100 Hz) sont le reflet de l'activité de petits réseaux neuronaux locaux dans des aires spécialisées et seraient importantes pour la communication neuronale (Fries et al., 2015). L'activité gamma peut donc être enregistrée dans les différents lobes cérébraux. Les réponses gamma reflètent ainsi des connexions cortico-corticales au sein d'aires hautement associatives et perceptuelles. Elles sont par exemple impliquées dans l'activation d'une représentation corticale perceptuelle et sémantique d'un objet ou d'un visage (Tallon-Baudry et al.,

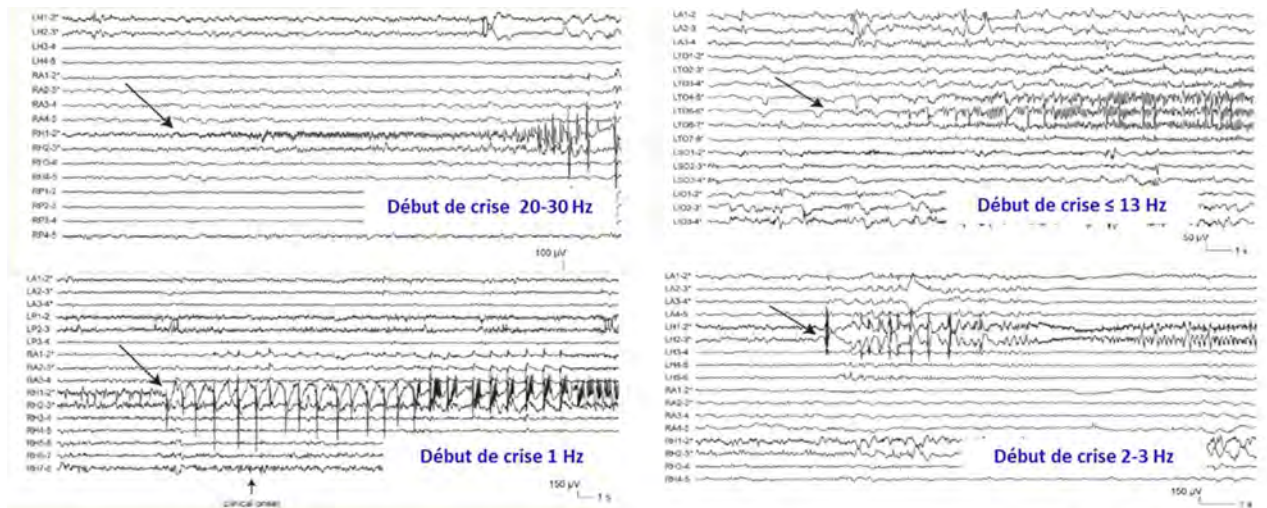
1999, Lachaux et al., 2005). Elles interviennent dans des fonctions diverses, à la fois mnésiques et attentionnelles (Jensen et al., 2007) expliquant leur caractère ubiquitaire.

Paradoxalement, alors qu'il s'agit d'oscillations physiologiques de l'EEG intracrânien et différentes en fonction des régions cérébrales (Frauscher et al., 2018), les bandes de fréquence thêta, alpha, beta ou gamma haut ne sont pas utilisées pour les SEIC réalisées pour la cartographie fonctionnelle. Aucune étude n'a, à notre connaissance, démontré que les fréquences de 1 Hz et de 50 Hz étaient supérieures en termes d'efficacité que ces fréquences physiologiques lors des stimulations par macroélectrodes intracrâniennes. De plus aucun travail scientifique étudiant l'efficacité de SEIC à des fréquences physiologiques dans le cadre de la SEEG (ou dans les autres techniques d'explorations intracrâniennes des épileptiques comme l'électrocorticographie ou la chirurgie éveillée) n'a été mené.

Il a pourtant été démontré que processus cognitifs, sensitifs ou moteurs pouvaient être spécifiquement influencés par la fréquence de stimulations électriques non-invasives transcrâniennes (tACS) (Antal & Paulus, 2013). Par exemple, des réponses du cortex visuel à des stimulations électriques transcrâniennes (tACS) ne s'observaient que sous certaines fréquences de stimulation : les stimulations magnétiques dans la bande alpha (un rythme enregistré au repos les yeux fermés dans les régions occipitales chez le sujet sain) étaient les plus efficaces pour la perception de certains stimuli dans l'obscurité (Kanai et al., 2008). Dernièrement, une étude suggère une amélioration des performances mnésiques (reconnaissance visuelle) par des microstimulations dans la fréquence thêta du cortex entorhinal droit lors d'une tâche d'apprentissage d'images. Cette équipe de recherche a utilisé une méthode de stimulation bien particulière à l'aide de microélectrodes implantées en parallèle de macroélectrodes chez des patients épileptiques (Titiz et al., 2017). Ces résultats, utilisant certes des techniques de stimulation différentes et non applicables au bilan préchirurgical des patients épileptiques, ne font que souligner l'intérêt d'explorer les effets de SEIC avec fréquences physiologiques adaptées aux régions sous-jacentes.

- d. Il est désormais acquis que le mode de début des crises épileptiques suit des patterns EEG de décharge qui seront différents en fonction des patients et de la lésion sous-jacente** (Perucca et al., 2014 ; Figure 3; Lagarde et al., 2016).

Parmi ces patterns, on retrouve entre autres des activités rapides de bas-voltage > 13 Hz, des activités périodiques lentes entre 0.5-2 Hz de haute amplitude, ou encore des ondes lentes (delta-brushes, entre 1 et 2 Hz) sur lesquelles se surimposent des activités très rapides à 30 Hz. L'objectif principal des SEIC est d'obtenir des vrais positifs : des débuts de crises similaires aux crises habituelles de la SEEG pour préciser le réseau de la ZE. Le déclenchement de crises inhabituelles par des SEIC inappropriées, comme cela peut être le cas avec des stimulations à 50 Hz sur certaines régions corticales, est donc inutile et peut même mener à des interprétations erronées. Il est possible de déterminer le pattern de début de crise propre à chaque patient lors de l'enregistrement des premières crises spontanées en SEEG. On peut donc supposer qu'appliquer une SEIC dans la bande de fréquence correspondant au début de crise du patient pourrait plus facilement déclencher des crises proches de ses crises habituelles que des SEIC dans d'autres bandes de fréquence.



**Figure 3: Exemples de différents pattern de début de crise, de fréquences différentes.**  
Extraits de Perucca, Dubeau & Gotman, 2014.

### 3. Un protocole de stimulation qui a besoin d'être optimisé

Il reste difficile pour le clinicien, dans le cadre d'une cartographie fonctionnelle, de prendre en compte les paramètres techniques qui induisent des faux positifs et des faux négatifs. Tous les plots de chaque macroélectrode ne peuvent être stimulés à tous les couples de fréquence et d'intensité. Le nombre de combinaison serait dans ce cas très important, avec des temps de stimulation qui ne sont pas compatibles avec une exploration classique en SEEG. Ce serait aussi une source d'inconfort pour le patient.

De multiples incertitudes persistent donc, en pratique clinique courante, sur les couples fréquence-structure stimulée les plus pertinents. Ces différentes incertitudes compliquent la stratégie que doit opérer le clinicien et pourraient être sources :

- d'erreur, avec une perte d'information en omettant d'effectuer certaines stimulations qui auraient pu être pertinentes pour la cartographie fonctionnelle ou la délimitation de la ZE, ou par le déclenchement de faux positifs.
- d'allongement inutile du temps de session de SEIC, alors source d'inconfort pour le patient. Certaines stimulations actuellement délivrées n'ont très probablement que peu, voire aucun impact, elles seraient donc inutiles et feraient perdre du temps au clinicien. Une adaptation des protocoles de stimulation pourrait être ainsi être proposée pour une meilleure rentabilité de la phase de stimulation de la SEEG, en supprimant ces stimulations inutiles.

**Tenter d'améliorer le protocole de SEIC passe par :**

- l'étude de certaines bandes de fréquences apparaissant théoriquement plus pertinentes pour certaines régions cérébrales (comme la bande de fréquence thêta pour la région temporale),
- tester si une bande de fréquence correspondant au début de crise propre au patient n'apparaît pas plus efficace pour le déclenchement de crise,
- mieux connaître l'impact des différentes fréquences de stimulations actuellement utilisées sur la symptomatologie clinique, les modifications EEG, voire sur l'activité neuronale,

- la proposition d'un protocole avec une architecture plus standardisée et des paramètres fréquentiels « personnalisés » (c'est-à-dire adaptés aux structures implantées et au pattern de début de crise de chaque patient).

#### 4. Hypothèses de la recherche

Nous faisons l'hypothèse que l'utilisation de fréquences nouvelles dans le planning de stimulations de SEEG pourrait améliorer l'efficacité de cette phase diagnostique dans le bilan préchirurgical de phase 2 des patients épileptiques pharmacorésistants :

- **l'utilisation de fréquences physiologiques** pourrait améliorer l'efficacité des stimulations en induisant plus de signes cliniques permettant ainsi une meilleure cartographie fonctionnelle.
- **l'utilisation de fréquences propres au pattern de début de crises** du patient pourrait améliorer l'efficacité des stimulations pour déterminer la sensibilité épileptogène locale (délimiter la localisation, la connectivité et donc l'organisation spatiale de la ZE) en déclenchant plus facilement des crises épileptiques.

Nous proposons d'étudier les effets des SEIC utilisant ces « nouvelles fréquences » et de les comparer avec les « SEIC classiques » de 50 Hz et 1 Hz à la fois sur un plan comportemental et sur un plan électrophysiologique à différentes échelles (de l'activité neuronale unitaire à l'EEG intracrânien).

## METHODES

### 1- Patients

La population d'étude est l'ensemble des patients épileptiques pharmacorésistants bénéficiant d'une SEEG ayant accepté de participer au protocole StiMiC. Nous prévoyons d'inclure 20 patients sur une durée de 30 mois.

Cette étude sera proposée à l'ensemble des sujets épileptiques pharmacorésistants bénéficiant d'une SEEG au CHU de Toulouse. Parmi ces patients, certains participeront au protocole Epi-Far (« Etude de la faisabilité et de l'intérêt de l'enregistrement des fast ripples dans l'exploration des épilepsies partielles pharmaco-résistantes », mené dans notre centre depuis mars 2015 avec inclusion actuellement de 27 patients), un protocole qui est indépendant du protocole StiMiC et dans lequel 4 électrodes profondes classiques (macroélectrodes) sont remplacées par des électrodes hybrides (micro-macroélectrodes, permettant d'enregistrer des activités à haute fréquence et l'activité neuronale in vivo (Figure 4).

Ces patients sont donc implantés avec deux types d'électrodes : des macroélectrodes classiques et des micro-macroélectrodes (qui intègrent à la fois des microélectrodes et des macroélectrodes). Parmi les 4 micro-macroélectrodes, une est placée dans la ZE supposée (selon l'hypothèse principale), une autre en avant, une autre en arrière, la quatrième dans l'hémisphère controlatéral.

Ces deux types d'électrodes (macro-électrodes et électrodes hybrides) permettent la réalisation de SEIC sur les macrocontacts :

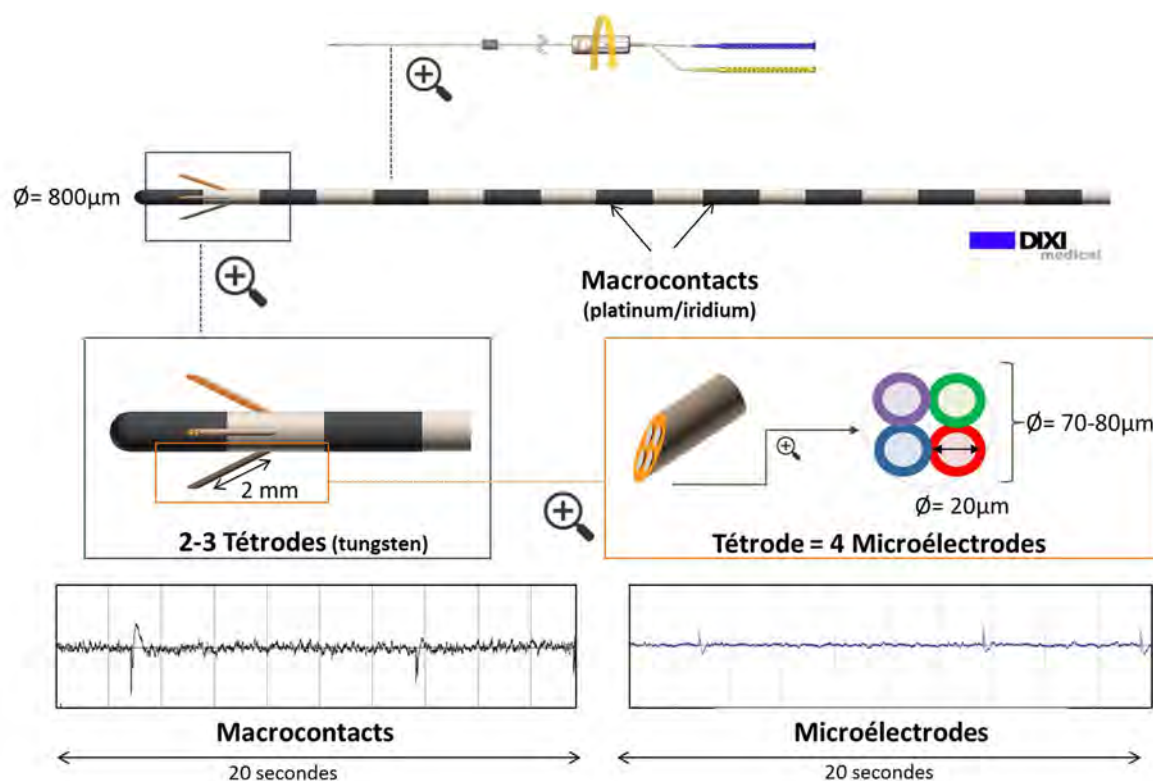
- **Les macroélectrodes classiques** ont un diamètre de 0,8 mm et une longueur variable en fonction des sites cérébraux à atteindre (DixiMedical, France, <http://www.diximedical.com/fr/electrodes-profondes-microdeep>).

Des plots d'enregistrement de 2 mm de long sont étagés tous les 1,5 mm. Environ une dizaine d'électrodes sont usuellement implantées. Chacune comprenant 5 à 18 plots, une dizaine de plots en moyenne. Le signal EEG est donc enregistré simultanément à partir d'un peu plus d'une centaine de plots répartis dans l'espace cérébral (acquisition avec le système Micromed).

- **Les électrodes hybrides** (Figure 4) comprennent une macroélectrode similaire à celles décrites précédemment. Elles ne sont pour l'instant encore utilisées par aucune autre équipe dans le monde, si ce n'est l'équipe du CHU de Lyon depuis 2018 dans le cadre du protocole Epi-Far dont le CHU de Toulouse est le centre investigateur principal. Cette électrode (développée par DixiMedical) associe une macroélectrode (similaire à celle utilisée en pratique clinique courante) et deux à trois tétrodes (4 microfilaments de 20  $\mu$ m de diamètre chacun) permettant d'enregistrer l'activité cérébrale à une échelle micrométrique et donc l'activité neuronale. Cette électrode hybride, comme celle déjà disponible sur le marché (électrode AdTech), a le grand avantage d'enregistrer en même temps à l'échelle du millimètre (par les macrocontacts) et à l'échelle micrométrique (par les microélectrodes). Elle permet d'enregistrer les potentiels de champs à l'échelle micrométrique, mais également l'activité de quelques neurones (activité neuronale multi-unitaire), voire d'un seul neurone (activité neuronale unitaire) grâce à sa configuration en tétrode. Cette configuration en tétrode n'a pour l'instant jamais été utilisée auparavant chez l'Homme. Comparativement à l'autre électrode disponible (AdTech) les microfilaments n'émergent pas à l'extrémité de l'électrode mais entre deux macrocontacts, la correspondance spatiale entre les activités enregistrées en micro- et en macro-électrodes est donc plus forte. Le design de cette électrode permet également d'appliquer des SEIC de faible intensité nécessaires au bilan préchirurgical, comme c'est le cas avec les macroélectrodes classiques : elle n'entrave donc pas la procédure clinique habituelle de la SEEG.

27 patients ont été implantés à ce jour avec ces électrodes hybrides soit 99 électrodes hybrides, sans complication propre à ces électrodes hybrides. Ils ont bénéficié de SEIC similaires au protocole habituel, y compris sur ces nouvelles électrodes sans complication. Le protocole StiMic n'interfère pas avec le protocole Epi-Far et vice-versa. Lorsque nous emploierons le terme « microélectrode » dans ce projet, nous traitons des microélectrodes intégrées dans ces électrodes hybrides.





**Figure 4 : Nouvelle électrode hybride intracérébrale (4 seront implantées/patient).**

Chaque électrode hybride est composée d'une macroélectrode classique de 800  $\mu\text{m}$  et de deux à trois tétrodes émergeant entre les deux premiers contacts (les plus profonds). Les tétrodes sont composées de 4 microfilaments de 20  $\mu\text{m}$  de diamètre chacun. Grâce à une vis micrométrique, les tétrodes sont déployées au bloc opératoire après l'implantation des macroélectrodes et rentrées en fin de procédure SEEG avant explantation.

Le choix des sites d'implantation des électrodes est fait par les médecins épileptologues en collaboration avec le neurochirurgien et les neuro-imageurs sur la base des hypothèses sur l'origine et les voies de propagation des crises épileptiques, formulées à la suite du bilan non-invasif de phase 1. L'analyse du bilan préchirurgical de phase 1 conduit en effet à formuler des hypothèses sur la localisation de la ZE, c'est à dire sur l'aire cérébrale à l'origine du début des crises qui sert à la définition de la région cérébrale à enlever chirurgicalement. Nous appellerons cette hypothèse : « ZE présumée ». L'objectif du bilan de phase 2 correspondant à la SEEG est de déterminer si la ZE réelle est bien la « ZE présumée » définie suite à la phase 1.

L'implantation des électrodes est réalisée, sous anesthésie générale par le neuro-chirurgien à l'aide d'un cadre stéréotaxique. L'intervention dure entre une à deux heures.

## 2- Analyse de l'efficacité des SEIC

Nous utiliserons le terme **d'index de stimulations efficaces** pour le pourcentage de SEIC ayant produit un effet par rapport à l'ensemble des stimulations.

Une **stimulation efficace** est définie par les variables suivantes (qui correspondent aux variables utiles en pratique clinique) :

- **effet clinique** : obtention d'un signe clinique fonctionnel (qui n'est pas en lien avec une crise épileptique) ou d'un signe clinique épileptique (en lien avec une décharge épileptique).
- **effet électrophysiologique** : modifications visibles sur le tracé EEG intracrânien en post-stimulation (pointes-évoquées, post-décharge, ralentissement de l'activité de fond ou départ de crise).

L'objectif principal de la recherche vise à évaluer l'effet d'un nouveau protocole de SEIC enrichi (**condition StiMiC**), sur le pourcentage de stimulations informatives par rapport aux soins usuels (**condition clinique standard**), lors du bilan pré-chirurgical en SEEG, des patients atteints d'épilepsie partielle pharmacorésistante.

Le critère principal de jugement sera donc : la comparaison pour chaque patient de l'index de stimulations efficaces, défini comme le pourcentage de stimulations ayant produit un effet (clinique ou électrique soit une post-décharge EEG, un ralentissement, des pointes-évoquées ou un départ de crise) par rapport à l'ensemble des stimulations effectuées dans le cadre du protocole StiMiC (condition StiMiC) et du protocole soins usuel (condition clinique standard).

Une stimulation est définie par la combinaison d'une fréquence donnée pour une localisation donnée. Pour chacune de ces combinaisons (fréquence x localisation), ne sera retenue que l'effet de la stimulation d'intensité la plus importante délivrée (différentes intensités croissantes pouvant être employées).

Les objectifs secondaires sont :

- a. **Décrire la distribution de l'index de stimulations efficaces pour chaque fréquence de stimulation :**
  - le pourcentage de stimulations ayant produit un effet (clinique ou électrique - soit une post-décharge EEG, des pointes-évoquées et/ou un départ de crise, tel que défini pour le critère principal) sera évalué pour chaque fréquence de stimulation.
  - une attention particulière sera portée à identifier les stimulations qui ne s'accompagnent jamais d'effet clinique ou électrophysiologiques chez aucun des patients, et qui pourraient in fine être retirées du bilan.
- b. **Décrire la distribution de l'index de stimulations efficaces en fonction du site stimulé (ZE et régions anatomiques cérébrales) :**
  - une évaluation de l'index de stimulation efficace sera réalisée en fonction des types de zones cérébrales :
    - en fonction de la région anatomique cérébrale
    - en fonction de la ZE présumée, zone de propagation primaire de la crise, zone saine et zone lésionnelle (définies sur la base des premières crises spontanées ou a priori en l'absence de crises spontanées, de façon individuelle chez chaque patient).
- c. **Décrire la variation immédiate du taux de décharge neuronale en fonction de la fréquence de stimulation dans le sous-groupe des patients porteurs d'électrodes hybrides (cf. METHODES partie 4.):**
  - l'objectif sera de déterminer l'effet précis de la fréquence de stimulation sur l'activité neuronale. Nous faisons l'hypothèse que l'activité neuronale pourrait

être modifiée (dans le sens d'une inhibition ou d'une activation) seulement pour certaines stimulations.

- ces données ne pourront être obtenues que chez les patients porteurs d'électrodes hybrides permettant d'enregistrer l'activité neuronale.

- d. **Évaluer l'association entre la variation immédiate du taux de décharge neuronale et la présence ou non d'un effet de la stimulation (clinique, EEG) dans le sous-groupe des patients porteurs d'électrodes hybrides** (ces données pourront être obtenues que chez les patients porteurs d'électrodes hybrides).

Ces objectifs pourront être évalués au terme de la réalisation de chaque SEEG.

### 3- Protocole de SEIC

Le protocole StiMiC intervient uniquement au moment de la phase SEIC qui a lieu, comme pour toute SEEG habituelle :

- après l'obtention de la ou des première(s) crise(s) spontanée(s), ou après une semaine sans crise épileptique spontanée (J+7) ;
- pour laquelle plusieurs séances d'environ trente minutes à une heure de SEIC réparties sur plusieurs jours sont proposées au patient (le nombre de sessions varie en fonction des patients et du nombre d'électrodes implantées).

Une modification du schéma usuel de SEIC (= **condition clinique standard**) sera proposée au patient (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) : des séances de SEIC correspondant à la **condition StiMiC** seront ajoutées aux séances de la condition clinique standard. Les SEIC de la condition StiMiC seront regroupées dans des séances dissociées des SEIC de la condition clinique standard.

Dans le cadre du protocole StiMiC, les patients bénéficieront (Figure 5):

- **de SEIC cliniques standards avec les paramètres fréquentiels habituels (= condition clinique standard)**
  - o de fréquence 1 Hz (10 à 60 secondes, intensité de 0.5 à 4 mA)
  - o de 50 Hz (3 à 8 secondes, intensité de 0.5 à 4 mA) ;
- **l'ajout de SEIC utilisant d'autres fréquences (= condition StiMiC) avec**
  - o **des fréquences « physiologiques »**, 2 types de fréquence selon la structure stimulée
    - lobes temporal et insulaire : thêta 6 Hz, gamma haut 80 Hz
    - lobe frontal : bêta 15 Hz et gamma haut 80 Hz
    - lobes pariétal et occipital : alpha 10 Hz, gamma haut 80 Hz.
  - o **de fréquence correspondant aux crises habituelles du patient** (déterminées à partir du spectrogramme de la ou des premières crises spontanées enregistrées).

Tout comme c'est le cas dans la procédure clinique habituelle, pour chacune de ces fréquences, le médecin épileptologue peut répéter les SEIC sur le même contact en débutant à l'intensité minimale (0,5 mA) et augmenter cette intensité dans l'objectif d'obtenir un effet. L'intensité maximale pour obtenir un effet ou l'intensité maximale de 4 mA s'il n'y a pas eu d'effet de la stimulation ne sont jamais dépassées.



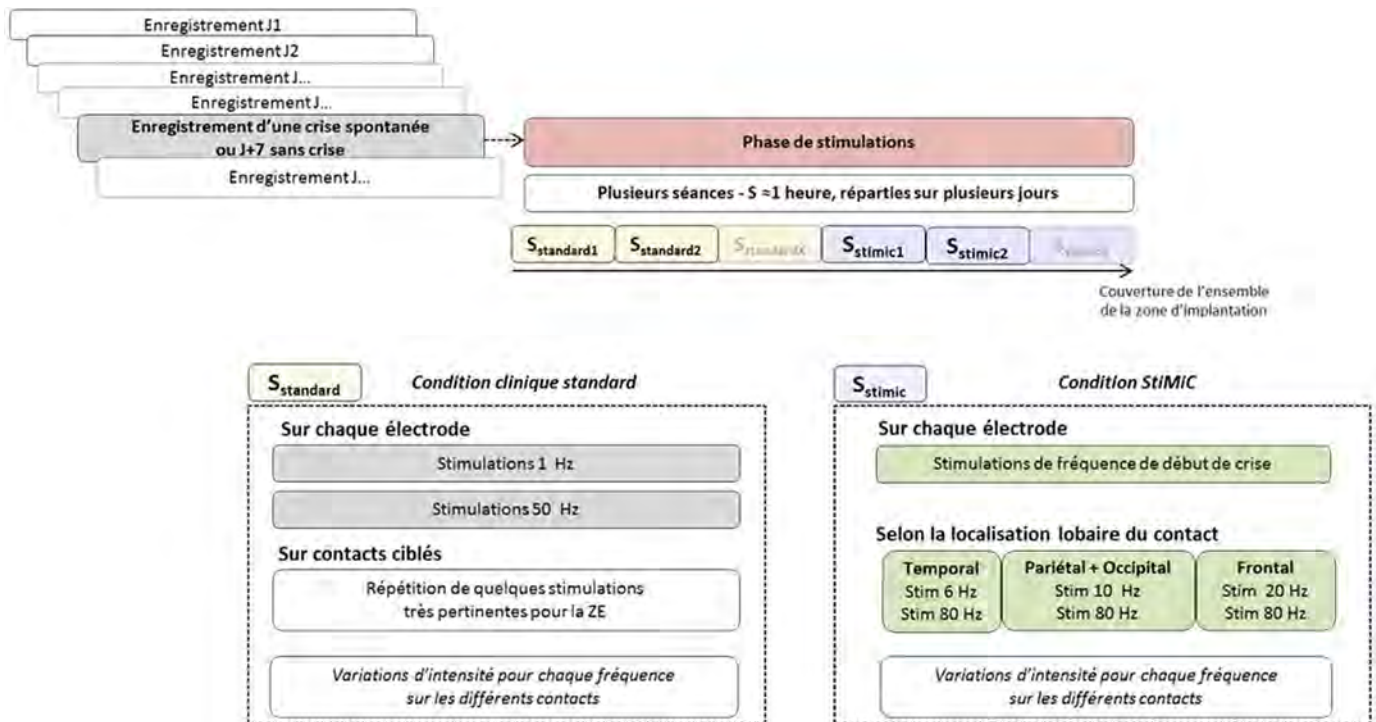
Les SEIC sont réalisées lors de plusieurs sessions (le nombre de sessions est propre à chaque patient et dépend du nombre d'électrodes). Chaque session, que ce soit dans la condition clinique standard ou la condition StiMiC, durera environ trente minutes à une heure (ce qui correspond à la durée moyenne en pratique clinique courante). La phase totale de SEIC devrait donc être augmentée d'une heure à une heure trente environ pour chaque patient, soit une à deux sessions de SEIC pour chaque patient. Deux sessions supplémentaires ne seront jamais dépassées pour chaque patient. La durée totale de la SEEG n'est pas modifiée.

Le nombre de sessions dépend du type d'implantation et du nombre d'électrodes, et est donc propre à chaque patient. Dans le projet StiMiC, la phase de SEIC pourra donc être augmentée d'une heure à une heure trente environ pour chaque patient, soit d'une à deux sessions de SEIC supplémentaires au total. Le choix de se limiter à deux fréquences physiologiques par lobe est justifié par la volonté de limiter au mieux l'allongement de la phase de SEIC. Ont été choisies les fréquences dominantes pour chaque lobe, qui apparaissent donc être les plus pertinentes (Frauscher et al., 2018). L'ordre des séances correspondant aux 2 conditions, condition clinique standard et condition StiMiC, sera alterné d'un patient à l'autre. Le but est de ne pas toujours réaliser les SEIC de la condition StiMiC en toute fin de SEEG après toutes les autres SEIC. Cette alternance vise à limiter le biais lié à un état d'excitabilité corticale pouvant être différent au cours de l'évolution de la SEEG, de la répétition des crises et des séances de stimulations, et qui pourrait influencer l'effet des SEIC.

Aucun risque supplémentaire par rapport à la pratique clinique courante des SEEG n'a été identifié. Il n'y a pas d'interférence avec le protocole clinique usuel réalisé au CHU de Toulouse. Les seules modifications notables par rapport à la pratique clinique courante sont :

- l'ajout d'une heure à une heure trente de stimulations (soit une à deux séances de stimulations par patient) par rapport au protocole actuel, pouvant générer un inconfort chez le patient. Mais l'augmentation du temps de stimulation ne fait pas encourir au patient de risque particulier. Elle ne sera pas à l'origine d'une modification de la durée globale de la SEEG et elle est pourrît être compensée par de possibles bénéfices immédiats. Les séances de SEIC pourront éventuellement être fractionnées en fonction des souhaits du patient.
- l'utilisation de nouvelles fréquences ne font pas encourir de risque supplémentaire au patient. La plupart des fréquences « physiologiques » utilisées dans le protocole StiMiC se situeront entre 1 et 50 Hz qui correspondent aux fréquences utilisées en pratique clinique courante. Les fréquences au-dessus de 50 Hz, dans la bande gamma haut à 80 Hz, restent inférieures à la fréquence de stimulation utilisée en pratique clinique courante pour la stimulation cérébrale profonde dans la maladie de Parkinson ou l'épilepsie pharmacorésistante, 130 Hz (Al-Otaibi et al., 2010 ; Lee, Fell & Axmacher, 2013, Figure 2).
- en cas de survenue d'une crise, la fin de la session de stimulation est différée d'au moins deux heures.

Les autres paramètres de SEIC (pulses, durée, intensité) ne seront pas différents de ceux utilisés actuellement. Nous utiliserons le même stimulateur cortical SD LTM STIM fourni par Micromed qui est déjà le stimulateur utilisé en pratique clinique courante.



**Figure 5 : Schémas de SEIC proposé dans le protocole StiMiC**

Pendant les SEIC, la procédure est similaire à la situation clinique usuelle et consiste à inviter le patient à effectuer une tâche, par exemple lire à voix haute, puis à effectuer la SEIC sans que celui-ci ne le sache. Les patients seront confortablement installés dans leur lit ou au fauteuil pendant cette période. Le médecin est aux côtés du malade pendant toute la durée des stimulations. Il surveille l'état clinique et le tracé EEG en permanence pour déterminer si la stimulation évoque une post-décharge (modifications de l'activité électrique cérébrale dans les suites d'une stimulation), voire le début d'une crise qui rappellerait les crises spontanées. Si le patient s'arrête d'effectuer la tâche en cours (par exemple de lire), cela signifie que la stimulation a interféré avec les mécanismes cognitifs mis en jeu dans la tâche, ce qui peut ainsi être interprété fonctionnellement. Les SEIC sont parfaitement indolores et le patient ne sait pas précisément à quel moment le courant de faible intensité est délivré.

#### 4- Analyse des enregistrements neuronaux

Les objectifs sont :

- de décrire la variation immédiate du taux de décharge neuronale en fonction du type de SEIC (= en fonction de la fréquence et de la localisation de SEIC).
- d'évaluer l'association entre la variation immédiate du taux de décharge neuronale et la présence ou non d'un effet de la SEIC (signes cliniques ou modification de l'EEG intracérébral).
- d'évaluer le taux de décharge neuronale selon le sous-type cellulaire (Peyrache et al. 2011).
- d'évaluer le taux de décharge en fonction de la localisation par rapport à la SEIC (site de SEIC et à distance du site de SEIC, dans la ZE et en dehors de la ZE).

Pour les patients bénéficiant d'électrodes hybrides, l'enregistrement en microelectrodes nécessite d'échantillonner le signal à haute fréquence (30 000 Hz), or les amplificateurs cliniques actuels ne permettent pas d'échantillonner à cette fréquence. Pour les besoins du protocole, la partie microélectrode est donc branchée en parallèle sur un amplificateur à haute fréquence (Neuroport de BlackRock) pendant que la partie macroélectrode reste branchée sur les amplificateurs cliniques (Micromed, fréquence d'échantillonnage : 2048 Hz). Ce branchement en parallèle n'entraîne aucune interruption de la procédure de prise en charge médicale. Bien que fonctionnant en parallèle, les deux systèmes micro- et macroélectrodes restent entièrement synchronisés ce qui permet ultérieurement de comparer les signaux électrophysiologiques. Ce branchement en parallèle peut tout à fait se faire à n'importe quel moment de la procédure médicale, notamment lors des périodes de SEIC.

Le signal de chaque microfilament est filtré avec un filtre Butterworth (bande passante : 300 - 3000 Hz) et blanchi. Les potentiels d'action sont détectés offline sur chaque tétrode séparément. Nous avons utilisé SpyKING CIRCUS (template matching-based algorithm) pour le spike-sorting (Yger et al., 2016). Nous avons pris en compte différents paramètres pour retenir des activités neuronales unitaires (intervalle interspike, nuage de points des différents clusters, amplitude au cours du temps, autocorrélogrammes, crosscorrélogrammes, violations de périodes réfractaires) et optimiser le spike-sorting (Hill et al., 2011). Un potentiel d'action est détecté si l'amplitude est supérieure à un seuil fixé à six fois la médiane de l'écart absolu du voltage. Les données résultantes ont été inspectées manuellement et affinées à l'aide de l'interface graphique Matlab de SpyKING CIRCUS. Un algorithme sous Python (développé par l'ingénieur de notre équipe – Martin Deudon), permet l'obtention rapide des *raster plots* correspondant aux décharges neuronales sur des fenêtres temporelles centrées sur la SEIC.

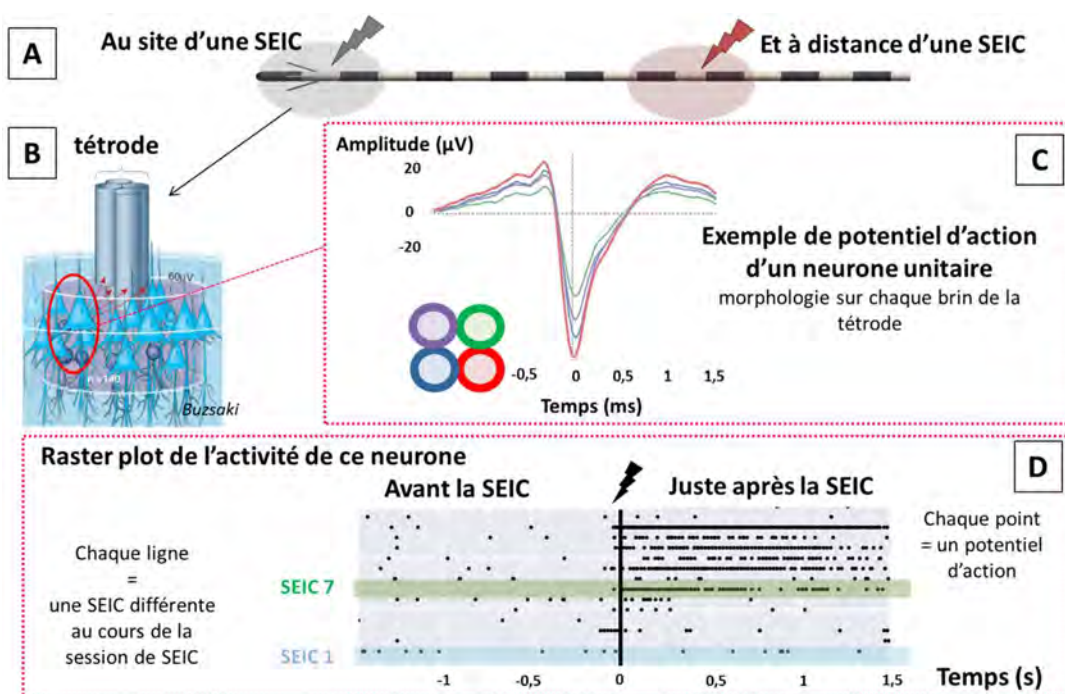


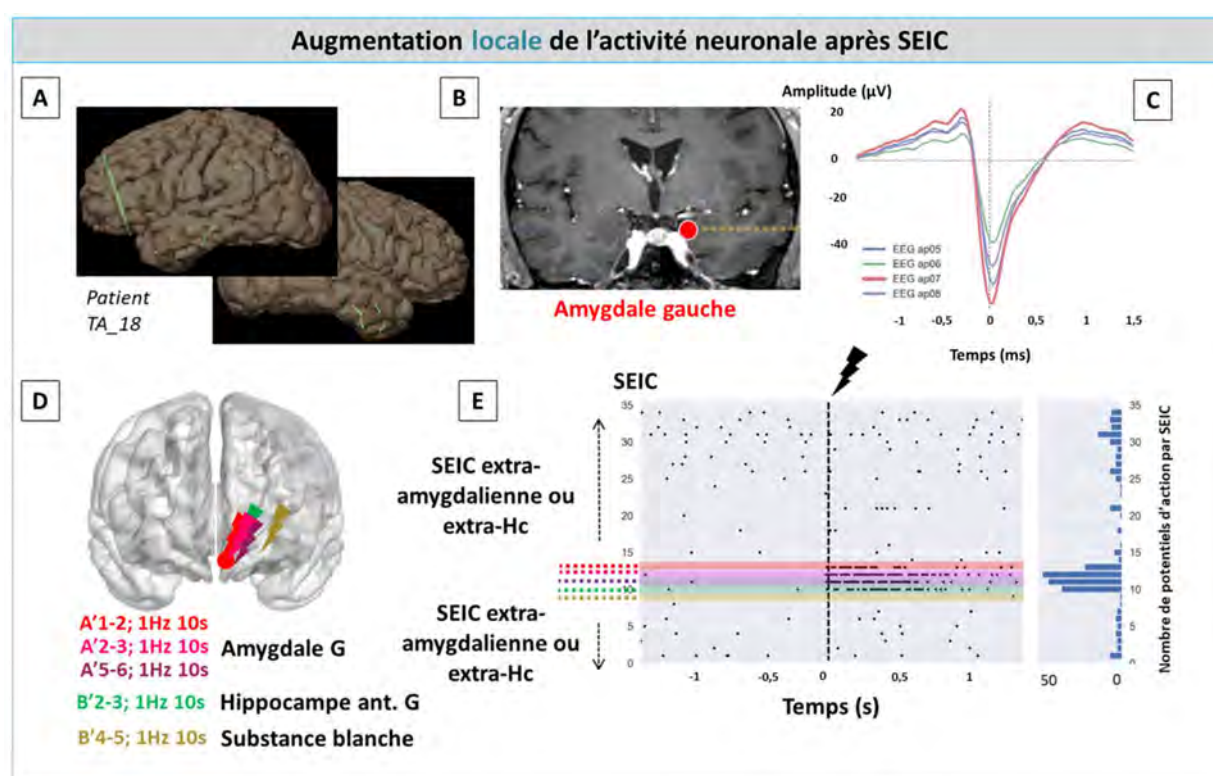
Figure 6 : Détection de l'activité neuronale et spike-sorting.

## RESULTATS PRELIMINAIRES

A ce stade nous n'avons pu effectuer que des analyses neuronales dans le cadre de SEIC du protocole classique (*condition standard*), sans ajout de la *condition StiMiC*, chez 10 patients. Le premier patient sera inclus dans le protocole StiMiC à la fin du mois de novembre 2018. Des enregistrements avec électrodes hybrides ont néanmoins pu être réalisés dans le cadre du protocole standard, validant la faisabilité d'analyses neuronales au site de SEIC et à distance de la SEIC.

Des résultats préliminaires montrent des comportements neuronaux différents (variation du taux de décharge) au site de SEIC (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) ou même très à distance du site de SEIC (Figures 8 et 10), et des comportements différents d'un même neurone en fonction des paramètres de stimulation (Figure 9), alors qu'aucune modification n'est visible sur l'EEG intracrânien. Nous observons également des modifications prolongées de plusieurs minutes de l'activité neuronale, comme par exemple une inhibition prolongée (Figure 10).

### 1. Augmentation locale de l'activité neuronale après SEIC

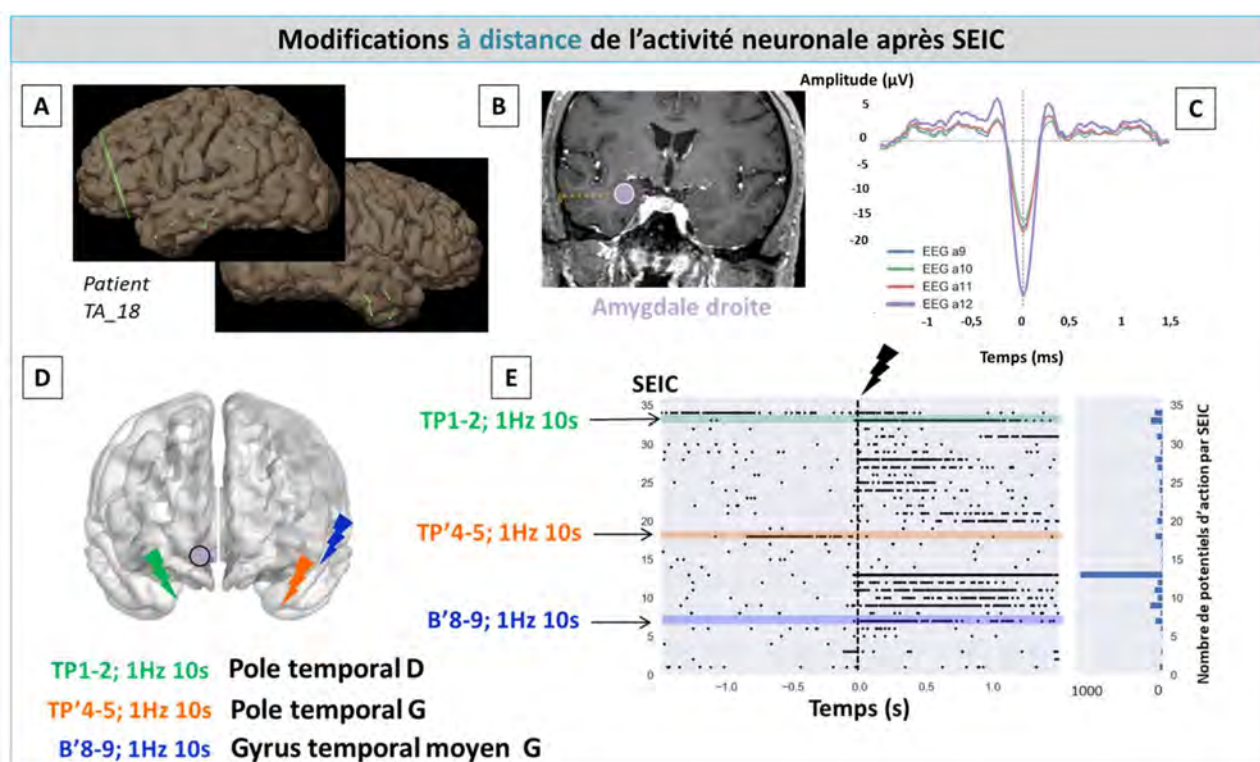


**Figure 7 : Exemple d'augmentation locale de l'activité neuronale après SEIC.**

A - Schéma global d'implantation du patient. B - Le neurone est enregistré au niveau de l'amygdale gauche. C - La forme et l'amplitude de son potentiel d'action est représentée pour chacune des microélectrodes de la tétrode. Il s'agit ici d'une moyenne des potentiels d'action. D - 6 SEIC différentes ont été choisies comme exemple, 3 dans l'amygdale gauche où a été enregistré le neurone, 1 proche mais hors de l'amygdale dans l'hippocampe antérieure gauche, 1 encore un peu plus éloignée en substance blanche à proximité de l'hippocampe. E - Raster plot de l'activité neuronale les 2 secondes précédant la SEIC et les 2 secondes post-SEIC. Chaque ligne correspond à une SEIC. L'axe des ordonnées couvre donc l'ensemble de la phase de SEIC. Chaque point correspond à un potentiel d'action du neurone. On observe par exemple une augmentation de l'activité du neurone enregistré dans l'amygdale gauche pour les SEIC amygdaliennes et hippocampiques gauches à 1Hz alors qu'un peu à distance dans la substance blanche une SEIC de 1 Hz n'entraîne pas de modification de son activité.



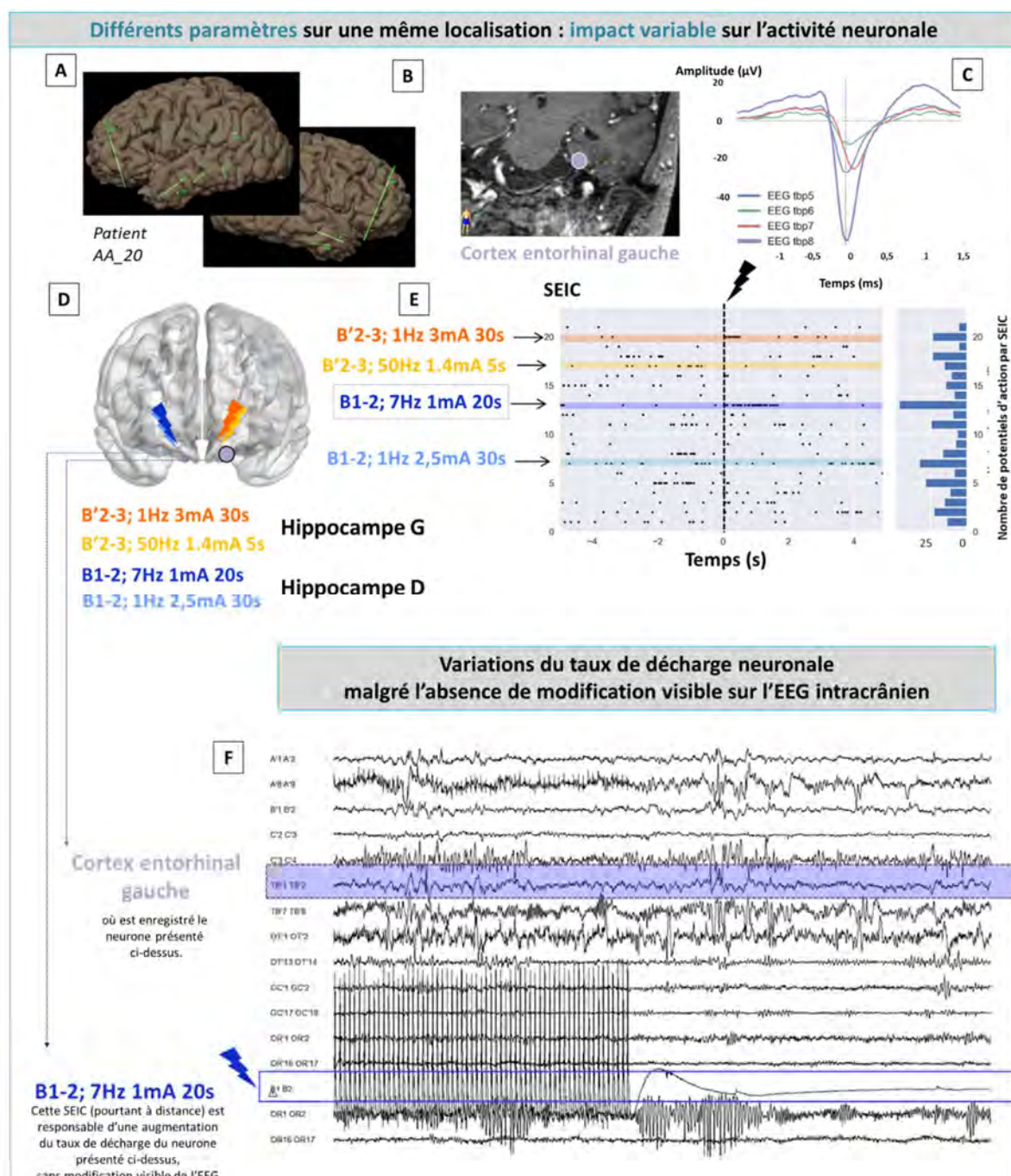
## 2. Modifications à distance de l'activité neuronale après SEIC



**Figure 8 : Exemples de modifications de l'activité neuronale par des SEIC distantes homolatérales ou controlatérales.**

A - Schéma global d'implantation du patient. B - Le neurone est enregistré au niveau de l'amygdale droite. C - La forme et l'amplitude de son potentiel d'action est représentée pour chacune des microélectrodes de la tétrode. Il s'agit ici d'une moyenne des potentiels d'action. D - 3 SEIC différentes ont été choisies comme exemple, 1 dans le pôle temporal droit, 1 dans le pôle temporal gauche et 1 dans le gyrus temporal moyen gauche. E - Raster plot de l'activité neuronale les 2 secondes précédant le début de la SEIC et les 2 secondes post-SEIC. Chaque ligne correspond à une SEIC. L'axe des ordonnées couvre donc l'ensemble de la phase de SEIC. Chaque point correspond à un potentiel d'action du neurone. On observe par exemple une augmentation de l'activité du neurone enregistré dans l'amygdale droite pour les SEIC temporelle moyenne gauche et temporo-polaire droite alors qu'une SEIC temporo-polaire gauche diminue radicalement son activité. Toutes ces SEIC ont les mêmes paramètres de fréquence et de durée et se situent à distance de cette unité neuronale, parfois dans l'hémisphère controlatéral.

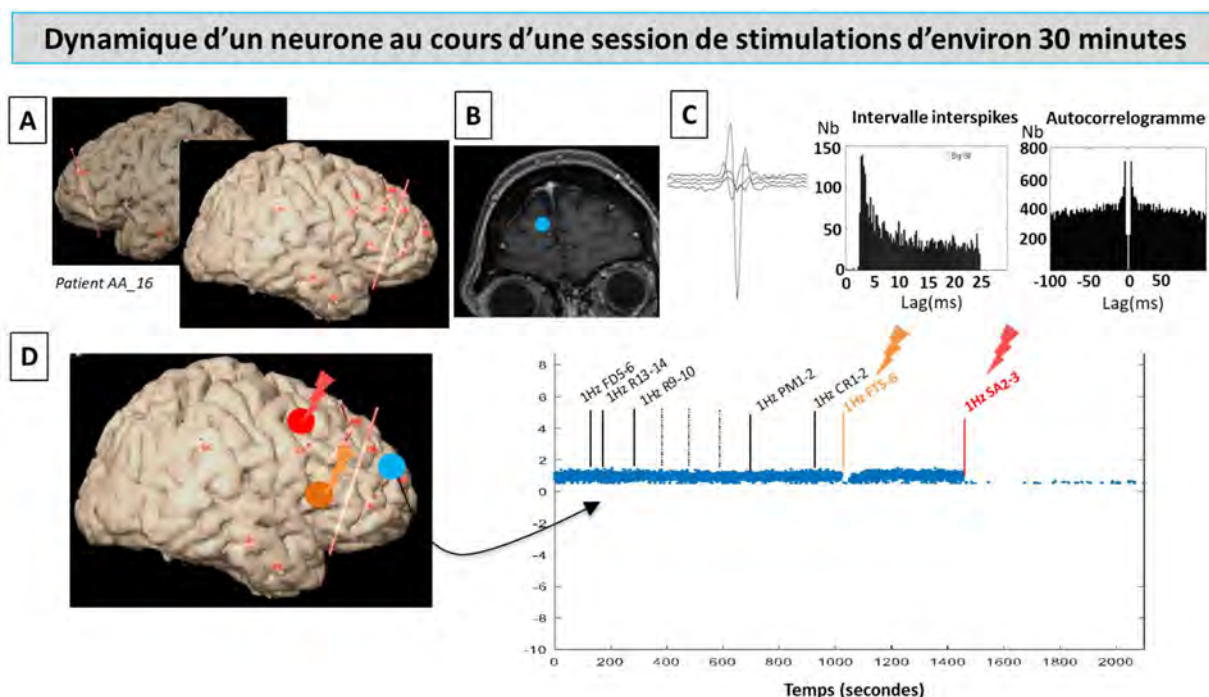
### 3. Différents paramètres fréquentiels sur une même localisation : impact variable sur l'activité neuronale



**Figure 9 : Variations de l'activité d'un neurone unitaire du cortex entorhinal gauche après différentes SEIC.**

A - Schéma global d'implantation du patient. B - Le neurone est enregistré au niveau du cortex entorhinal gauche. C - La forme et l'amplitude de son potentiel d'action est représentée pour chacune des microélectrodes de la tétrade. Il s'agit de la moyenne des potentiels d'action du neurone. D - 4 SEIC différentes ont été choisies comme exemple, 2 homolatérales, 2 controlatérales au niveau hippocampique, avec des paramètres différents. E : Raster plot de l'activité neuronale les 5 secondes précédant la SEIC et les 5 secondes post SEIC. Chaque ligne correspond à une SEIC. L'axe des ordonnées couvre donc l'ensemble de la phase de SEIC. Chaque point correspond à un potentiel d'action du neurone. On observe par exemple une augmentation de l'activité du neurone enregistré dans le cortex entorhinal gauche pour une SEIC hippocampique gauche à 7Hz alors qu'au même endroit une SEIC de 1 Hz n'entraîne pas de modification de son activité. F – La SEIC à 7 Hz dans l'hippocampe droit est responsable d'une augmentation transitoire du taux de décharge neuronal, pourtant aucune modification n'est visible sur l'EEG intracrânien au site d'enregistrement du neurone le cortex entorhinal gauche.

#### 4. Des modifications prolongées dans le temps de l'activité neuronale



**Figure 10 : Dynamique de l'activité d'un neurone du cortex préfrontal médial droit au cours d'une session de plusieurs stimulations.**

*A : Schéma d'implantation de la patiente. B : Localisations des microélectrodes où est enregistrée la SUA (single unit activity, activité neuronale unitaire). C : Morphologie et amplitude du potentiel d'action (aspect sur chaque brin de la tétrode), intervalles interspikes et autocorrelogrammes correspondant à la SUA. D : Différentes SEIC sont appliquées au cours d'une session d'une trentaine de minutes. Les points bleus du graphique correspondent à l'activité neuronale. Les premières SEIC (en noir) n'ont pas d'impact sur le taux de décharge neuronal. En revanche, l'activité neuronale s'interrompt transitoirement après une SEIC à 1 Hz frontale ventromédiane (1 Hz FT5-6) et quasiment complètement pour une durée prolongée après une SEIC à 1 Hz prémotrice, donc à distance du site d'enregistrement de la SUA.*

## DISCUSSION

Certes, ces résultats sont préliminaires et ne concernent pour l'instant que l'activité neuronale consécutive à des SEIC. Nous n'avons pas encore de données comportementales et électrophysiologiques comparatives entre le protocole standard de SEIC et le protocole StiMiC.

Mais ces résultats préliminaires sont prometteurs sous plusieurs points :

- des comportements différents d'un même neurone (inhibition ou activation de l'activité neuronale) en fonction des paramètres fréquentiels (1Hz ou 50 Hz) de SEIC, au site de SEIC mais également à distance de la SEIC, sont observés chez plusieurs patients.

- nous observons également des modifications de l'activité de certains neurones très à distance du site de SEIC alors qu'aucune modification électrique n'est visible sur l'EEG intracrânien.
- ces données neuronales préliminaires confirment l'importance des paramètres électriques de SEIC et notamment de la fréquence.
- nous observons également des effets prolongés d'une SEIC sur l'activité d'un neurone.

Il s'agit des premiers enregistrements neuronaux in vivo chez l'Homme avec tétrode de l'effet des SEIC. L'étude prospective à plus grande échelle de l'impact du paramètre fréquentiel afin d'améliorer la procédure de SEIC en SEEG doit débuter en novembre 2018. Nous avons pour objectif de confronter ces résultats aux données cliniques comportementales et de l'EEG intracrânien, et aux localisations lobaires et de la ZE retenue en fin de SEEG.

Cette étude prospective « StiMic » vise l'analyse des effets cliniques et neuronaux d'un nouveau protocole de SEIC utilisant les fréquences « traditionnelles » (50 Hz et 1 Hz) mais aussi des fréquences nouvelles adaptées à la structure stimulée. Nous en attendons donc des retombées cliniques :

- des applications cliniques directes avec le choix des SEIC les plus pertinentes et la suppression des SEIC sans effet, dès les premières explorations SEEG après l'étude ;
- une amélioration et une optimisation de la phase diagnostique SEIC lors des SEEG en termes de délimitation de la ZE, de la zone irritative, ainsi que de la cartographie fonctionnelle ;
- une meilleure compréhension de la zone cérébrale qui fera l'objet d'une exérèse chirurgicale ;
- une contribution pour l'amélioration des recommandations de pratique clinique (sélection des paramètres fréquents les plus pertinents susceptibles d'entraîner une réponse clinique ou électrique) lors des bilans pré-chirurgicaux des patients épileptiques pharmacorésistants explorés en SEEG ;
- un confort du patient augmenté par un planning de stimulation mieux ciblé et par conséquent des temps de stimulation moins longs ;
- un gain de temps pour le clinicien par une clarification et une plus grande rapidité dans le choix des SEIC qui sont les plus efficaces, puisque des données validées scientifiquement viendront s'ajouter aux connaissances empiriques ;
- une amélioration du bilan pré-chirurgical, qui ne pourra qu'augmenter significativement la chance de guérison des patients après la chirurgie et de ce fait permettra de diminuer le coût global de cette pathologie (Picot et al., 2008).

Le protocole pourrait être encore plus personnalisé pour chaque patient qu'actuellement :

- l'ajout de SEIC dans des bandes de fréquences physiologiques (thêta, alpha, beta, gamma haut), pour lesquelles nous faisons l'hypothèse qu'elles seraient plus efficaces dans certaines régions cérébrales et permettraient d'obtenir des informations supplémentaires de cartographie fonctionnelle avant une décision chirurgicale ;
- l'ajout de SEIC dans une fréquence correspondant au début de crise propre à chaque patient est une forme de personnalisation du protocole SEEG et pourrait permettre de faciliter le déclenchement de crise, pour une meilleure compréhension de la ZE avant une décision chirurgicale.



L'objectif est également d'acquérir des données scientifiques d'une grande valeur sur l'activité cérébrale à une échelle jusque-là très peu explorée chez l'Homme in vivo avec :

- une étude l'impact sur l'activité neuronale des variations de paramètres électriques de SEIC, première étape de la cascade d'effet des SEIC sur les réseaux cérébraux. En particulier, nous espérons extraire le maximum d'information des données acquises en térodes dont la configuration augmente la probabilité d'isoler des neurones unitaires, étudier les modifications de l'activité neuronale en relation avec les oscillations cérébrales (Peyrache et al., 2011), identifier des caractéristiques des potentiels d'action correspondant à des sous-types cellulaires et leurs comportements respectifs consécutifs aux SEIC (Peyrache et al., 2012) ;
- une extrapolation des résultats au champ plus vaste de la neuromodulation électrique cérébrale et de ses diverses applications thérapeutiques et cognitives : stimulation électrique cérébrale chronique dans l'épilepsie pharmacorésistante comme par la stimulation thalamique antérieure (Salanova et al., 2015) ou la stimulation directement dans la ZE (Morrell et al., 2011 ; Heck et al. 2014) dans le but de moduler les réseaux épileptiques, neuromodulation mnésique visant à améliorer les troubles cognitifs (Laxton et al., 2010 ; Laxton & Lozano, 2013) ou stimulations électriques corticales directes réalisées en chirurgie éveillée. Dans ces différents champs d'utilisation des stimulations électriques cérébrales, les paramètres électriques utilisés restent empiriques.

Des données d'une grande valeur scientifique sur l'effet des stimulations électriques cérébrales in vivo chez l'Homme pourront être obtenues à différentes échelles (cliniques, EEG à l'échelle de populations neuronales ou sur l'activité neuronale unitaire). Ces données sont jusqu'à maintenant très rares et principalement disponibles dans des modèles animaux, d'autres modèles pathologiques comme la maladie de Parkinson ou dans d'autres structures neuronales que des structures corticales (comme les noyaux gris centraux).

## REFERENCES

- Al-Otaibi, F. A., Hamani, C., & Lozano, A. M. (2011). Neuromodulation in epilepsy. *Neurosurgery*, 69(4), 957-979.
- Antal, A., & Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Frontiers in human neuroscience*, 7
- Bancaud, J., & Talairach, J. (1965). La stéréo-électroencéphalographie dans l'épilepsie: informations neurophysiopathologiques apportées par l'investigation fonctionnelle stéréotaxique. Masson.
- Bancaud, J., Talairach, J., Morel, P., Bresson, M., Bonis, A., Geier, S., ... & Buser, P. (1974). "Generalized" epileptic seizures elicited by electrical stimulation of the frontal lobe in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 37(3), 275-282.
- Barbeau, E., Wendling, F., Régis, J., Duncan, R., Poncet, M., Chauvel, P., & Bartolomei, F. (2005). Recollection of vivid memories after perirhinal region stimulations: synchronization in the theta range of spatially distributed brain areas. *Neuropsychologia*, 43(9), 1329-1337.
- Bartolomei, F., Wendling, F., & Chauvel, P. (2008). The concept of an epileptogenic network in human partial epilepsies. *Neuro-Chirurgie*, 54(3), 174-184.
- Bartolomei F., Lagarde, S., Wendling, F., McGonigal, A., Jirsa, V., Guye, M., & Bénar, C. (2017). Defining epileptogenic networks: Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia*.
- Başar, E., Başar-Eroglu, C., Karakaş, S., and Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int. J. Psychophysiol.* 39, 241–248.
- Borchers, S., Himmelbach, M., Logothetis, N., & Karnath, H. O. (2012). Direct electrical stimulation of human cortex—the gold standard for mapping brain functions?. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(1), 63-70.
- Buzsáki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33, 325–340.
- Buzsáki, G., and Andreas, D. (2004). Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science* (80-. ). 304, 1926.
- Düzel, E., Penny, W.D., and Burgess, N. (2010). Brain oscillations and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 143–149.
- Buzsáki, G., & Draguhn, A. (2004). Neuronal oscillations in cortical networks. *science*, 304(5679), 1926-1929.
- Cardinale, F., Cossu, M., Castana, L., Casaceli, G., Schiariti, M. P., Miserocchi, A., ... & Russo, G. L. (2013). Stereoelectroencephalography: surgical methodology, safety, and stereotactic application accuracy in 500 procedures. *Neurosurgery*, 72(3), 353-366.
- Chassoux, F., Devaux, B., Landré, E., Turak, B., Nataf, F., Varlet, P., ... & Daumas-Duport, C. (2000). Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia. *Brain*, 123(8), 1733-1751.
- Chauvel, P., Landré, E., Trottier, S., Vignel, J. P., Biraben, A., Devaux, B., & Bancaud, J. (1993). Electrical stimulation with intracerebral electrodes to evoke seizures. *Advances in neurology*, 63, 115-121.
- Cossu, M., Lo Russo, G., Francione, S., Mai, R., Nobili, L., Sartori, I., ... & Galli, C. (2008). Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures. *Epilepsia*, 49(1), 65-72.
- Cossu, M., Schiariti, M., Francione, S., Fuschillo, D., Gozzo, F., Nobili, L., ... & Russo, G. L. (2012). Stereoelectroencephalography in the presurgical evaluation of focal epilepsy in infancy and early childhood: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 9(3), 290-300.
- Curot, J., Busigny, T., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J. P., Maillard, L., ... & Barbeau, E. J. (2017). Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Devaux, B., Chassoux, F., Guenot, M., Haegelen, C., Bartolomei, F., Rougier, A., ... & Kherli, P. (2008). La chirurgie de l'épilepsie en France: Évaluation de l'activité. *Neurochirurgie*, 54(3), 453-465.
- Dostrovsky, J. O., & Lozano, A. M. (2002). Mechanisms of deep brain stimulation. *Movement Disorders*, 17(S3).

- Duchowny, M., Jayakar, P., Resnick, T., Harvey, A. S., Alvarez, L., Dean, P., ... & Altman, N. (1998). Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia*, 39(7), 737-743.
- Fell, J., Klaver, P., Elfadil, H., Schaller, C., and Elger, C.E. (2003). Rhinal  $\pm$  hippocampal theta coherence during declarative memory formation: interaction with gamma synchronization ? *Neuroscience* 17, 1082–1088.
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220–235. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.034>
- Francione, S., Vigliano, P., Tassi, L., Cardinale, F., Mai, R., Russo, G. L., & Munari, C. (2003). Surgery for drug resistant partial epilepsy in children with focal cortical dysplasia: anatomical–clinical correlations and neurophysiological data in 10 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(11), 1493-1501.
- Frauscher, B., von Ellenrieder, N., Zemann, R., Doležalová, I., Minotti, L., Olivier, A., Hall, J., Hoffmann, D., Nguyen, D.K., Kahane, P., et al. (2018). Atlas of the normal intracranial electroencephalogram: neurophysiological awake activity in different cortical areas. *Brain* 1130–1144.
- Fried, I., Wilson, C. L., Maidment, N. T., Engel Jr, J., Behnke, E., Fields, T. A., ... & Ackerson, L. (1999). Cerebral microdialysis combined with single-neuron and electroencephalographic recording in neurosurgical patients. *Journal of neurosurgery*, 91(4), 697-705.
- Gonzalez-Martinez, J., Mullin, J., Bulacio, J., Gupta, A., Enatsu, R., Najm, I., ... & Lachhwani, D. (2014). Stereoelectroencephalography in children and adolescents with difficult-to-localize refractory focal epilepsy. *Neurosurgery*, 75(3), 258-268.
- Guenot, M., Isnard, J., Ryvlin, P., Fischer, C., Ostrowsky, K., Mauguier, F., & Sindou, M. (2001). Neurophysiological monitoring for epilepsy surgery: the Talairach SEEG method. *Stereotactic and functional neurosurgery*, 77(1-4), 29-32.
- Heck, C. N., King-Stephens, D., Massey, A. D., Nair, D. R., Jobst, B. C., Barkley, G. L., ... & Skidmore, C. (2014). Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: Final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia*, 55(3), 432-441.
- Hill, D. N., Mehta, S. B., & Kleinfeld, D. (2011). Quality metrics to accompany spike sorting of extracellular signals. *Journal of Neuroscience*, 31(24), 8699-8705.
- Isnard, J., Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoix, H., Colnat-coulbois, S., Denuelle, M., Derrey, S., Devaux, B., Dorfmueller, G., et al. (2018). French guidelines on stereoelectroencephalography ( SEEG ) Francine Chassoux i , Mathilde Chipaux c , Stéphane Clémenceau j. *Neurophysiol. Clin. / Clin. Neurophysiol.* 48, 5–13.
- Jallon, P. (2004). Épidémiologie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. *Revue Neurologique*, 160, 22-30.
- Johnson, M. D., Miocinovic, S., McIntyre, C. C., & Vitek, J. L. (2008). Mechanisms and targets of deep brain stimulation in movement disorders. *Neurotherapeutics*, 5(2), 294-308.
- Kahana, M.J. (2006). The Cognitive Correlates of Human Brain Oscillations. *J. Neurosci.* 26, 1669–1672.
- Kahane, P., Tassi, L., Francione, S., Hoffmann, D., Lo, R. G., & Munari, C. (1993). Electroclinical manifestations elicited by intracerebral electric stimulation" shocks" in temporal lobe epilepsy. *Neurophysiologie clinique= Clinical neurophysiology*, 23(4), 305-326.
- Kahane, P., Landré, E., Minotti, L., Francione, S., & Ryvlin, P. (2006). The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic disorders*, 8(2), 16-26.
- Kanai, R., Chaieb, L., Antal, A., Walsh, V., & Paulus, W. (2008). Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. *Current Biology*, 18(23), 1839-1843.
- Kovac, S., Kahane, P., & Diehl, B. (2016). Seizures induced by direct electrical cortical stimulation—Mechanisms and clinical considerations. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 31-39.
- Krieg, S. M., Shiban, E., Droese, D., Gempt, J., Buchmann, N., Pape, H., ... & Ringel, F. (2012). Predictive value and safety of intraoperative neurophysiological monitoring with motor evoked potentials in glioma surgery. *Neurosurgery*, 70(5), 1060-1071.
- Lachaux, J. P., George, N., Tallon-Baudry, C., Martinerie, J., Hugueville, L., Minotti, L., ... & Renault, B. (2005). The many faces of the gamma band response to complex visual stimuli. *Neuroimage*, 25(2), 491-501.

- Lagarde, S., Bonini, F., McGonigal, A., Chauvel, P., Gavaret, M., Scavarda, D., ... & Giusiano, B. (2016). Seizure-onset patterns in focal cortical dysplasia and neurodevelopmental tumors: Relationship with surgical prognosis and neuropathologic subtypes. *Epilepsia*, 57(9), 1426-1435.
- Lancaster, G. A., Dodd, S., & Williamson, P. R. (2004). Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. *Journal of evaluation in clinical practice*, 10(2), 307-312.
- Landré, E., Turak, B., Toussaint, D., & Trottier, S. (2004). Intérêt des stimulations électriques intracérébrales en stéréoelectroencéphalographie dans les épilepsies partielles. *Epilepsies*, 16(4), 213-225.
- Laxton, A. W., & Lozano, A. M. (2013). Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease and dementias. *World neurosurgery*, 80(3), S28-e1.
- Laxton, A. W., Tang-Wai, D. F., McAndrews, M. P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., ... & Lozano, A. M. (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 68(4), 521-534.
- Lee, H., Fell, J., & Axmacher, N. (2013). Electrical engram: how deep brain stimulation affects memory. *Trends in cognitive sciences*, 17(11), 574-584.
- Logothetis, N. K., Augath, M., Murayama, Y., Rauch, A., Sultan, F., Goense, J., ... & Merkle, H. (2010). The effects of electrical microstimulation on cortical signal propagation. *Nature neuroscience*, 13(10), 1283-1291.
- Lopes da Silva, F. (1992). The rhythmic slow activity (theta) of the limbic cortex: an oscillation in search of a function. In *Induced rhythms in the brain* (pp. 83-102). Birkhäuser Boston.
- Morrell, M. J. (2011). Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*, 77(13), 1295-1304.
- Munari, C., Kahane, P., Tassi, L., Francione, S., Hoffmann, D., Russo, G. L., & Benabid, A. L. (1993). Intracerebral low frequency electrical stimulation: a new tool for the definition of the "epileptogenic area"? In *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery* 10 (pp. 181-185). Springer Vienna.
- Munari, C., Francione, S., Kahane, P., Tassi, L., Hoffmann, D., Garrel, S., & Pasquier, B. (1996). Usefulness of stereo EEG investigations in partial epilepsy associated with cortical dysplastic lesions and gray matter heterotopia. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 383-94.
- Nathan, S. S., Sinha, S. R., Gordon, B., Lesser, R. P., & Thakor, N. V. (1993). Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 86(3), 183-196.
- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain: A journal of neurology*, 60, 33-40.
- Perucca, P., Dubeau, F., & Gotman, J. (2014). Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology. *Brain*, 137(1), 183-196.
- Peyrache, A., Battaglia, F. P., & Destexhe, A. (2011). Inhibition recruitment in prefrontal cortex during sleep spindles and gating of hippocampal inputs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(26), 10361-10366.
- Peyrache, A., Dehghani, N., Eskandar, E. N., Madsen, J. R., Anderson, W. S., Donoghue, J. A., ... & Destexhe, A. (2012). Spatiotemporal dynamics of neocortical excitation and inhibition during human sleep. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(5), 1731-1736.
- Picot, M. C., Baldy-Moulinier, M., Daurès, J. P., Dujols, P., & Crespel, A. (2008). The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: A population-based study in a Western European country. *Epilepsia*, 49(7), 1230-1238.
- Ranck, J. B. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain research*, 98(3), 417-440.
- Rattay, F. (1999). The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience*, 89(2), 335-346.
- Rattay, F., & Wenger, C. (2010). Which elements of the mammalian central nervous system are excited by low current stimulation with microelectrodes? *Neuroscience*, 170(2), 399-407.

- Ryvlin, P., Nashef, L., & Tomson, T. (2013). Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal?. *Epilepsia*, 54(s2), 23-28.
- Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T. R., Gross, R. E., Nazzaro, J. M., ... & Handforth, A. (2015). Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 84(10), 1017-1025.
- Sederberg, P.B., Kahana, M.J., Howard, M.W., Donner, E.J., and Madsen, J.R. (2003). Theta and Gamma Oscillations during Encoding Predict Subsequent Recall. *New York* 23, 10809–10814.
- Schucht, P., Seidel, K., Murek, M., Stieglitz, L. H., Urwyler, N., Wiest, R., ... & Beck, J. (2014). Low-threshold monopolar motor mapping for resection of lesions in motor eloquent areas in children and adolescents: Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, 113(5), 572-578.
- Talairach, J., & Bancaud, J. (1973). Stereotaxic approach to epilepsy. In *Progress in neurological surgery* (pp. 297-354). Karger Publishers.
- Talairach, J., Bancaud, J., Szikla, G., Bonis, A., Geier, S., & Vedrenne, C. (1974). New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotaxic methodology and therapeutic results. *Neuro-Chirurgie*, 20, 1. Masson.
- Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in cognitive sciences*, 3(4), 151-162.
- Taussig, D., Dorfmueller, G., Fohlen, M., Jalin, C., Bulteau, C., Ferrand-Sorbets, S., ... & Delalande, O. (2012). Invasive explorations in children younger than 3years. *Seizure*, 21(8), 631-638.
- Téllez-Zenteno, J. F., Dhar, R., & Wiebe, S. (2005). Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain*, 128(5), 1188-1198.
- Téllez-Zenteno, J. F., Dhar, R., Hernandez-Ronquillo, L., & Wiebe, S. (2006). Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain*, 130(2), 334-345.
- Tehovnik, E. J., Tolias, A. S., Sultan, F., Slocum, W. M., & Logothetis, N. K. (2006). Direct and indirect activation of cortical neurons by electrical microstimulation. *Journal of neurophysiology*, 96(2), 512-521.
- Titiz, A. S., Hill, M. R., Mankin, E. A., Aghajan, Z. M., Eliashiv, D., Tchemodanov, N., ... & Behnke, E. (2017). Theta-burst microstimulation in the human entorhinal area improves memory specificity. *eLife*, 6.
- Tomson, T., Nashef, L., & Ryvlin, P. (2008). Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *The Lancet Neurology*, 7(11), 1021-1031.
- Trébuchon, A., & Chauvel, P. (2016). Electrical Stimulation for Seizure Induction and Functional Mapping in Stereoelectroencephalography. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(6), 511-521.
- Usui, K., Ikeda, A., Takayama, M., Matsushashi, M., Satow, T., Begum, T., ... & Fukuyama, H. (2005). Processing of Japanese morphogram and syllabogram in the left basal temporal area: electrical cortical stimulation studies. *Cognitive brain research*, 24(2), 274-283.
- Usui, N., Terada, K., Baba, K., Matsuda, K., Tottori, T., Umeoka, S., ... & Inoue, Y. (2008). Extraoperative functional mapping of motor areas in epileptic patients by high-frequency cortical stimulation.
- Winawer, J., & Parvizi, J. (2016). Linking Electrical Stimulation of Human Primary Visual Cortex, Size of Affected Cortical Area, Neuronal Responses, and Subjective Experience. *Neuron*, 92(6), 1213-1219.
- Yger, P., Spampinato, G. L., Esposito, E., Lefebvre, B., Deny, S., Gardella, C., ... & Duebel, J. (2018). A spike sorting toolbox for up to thousands of electrodes validated with ground truth recordings in vitro and in vivo. *ELife*, 7, e34518.
- Zangaladze, A., Sharan, A., Evans, J., Wyeth, D. H., Wyeth, E. G., Tracy, J. I., ... & Sperling, M. R. (2008). The effectiveness of low-frequency stimulation for mapping cortical function. *Epilepsia*, 49(3), 481-487.

## J. Discussion

Les phénomènes expérientiels du déjà-vu aux réminiscences induites fascinent le grand public. Les meilleures illustrations en sont la renommée de la madeleine de Proust, mondialement connue alors que beaucoup n'ont jamais ouvert « A la recherche du temps perdu », la puissance rémanente de l'interprétation de Penfield sur les corrélats cérébraux des souvenirs induits influençant encore la psychologie moderne (Loftus & Loftus, 1980) ou encore le relais rapide et médiatique de notre publication sur le déjà-rêvé<sup>6</sup>. Ils sont sources de neuromythes comme celui d'une mémoire hautement stable ou d'interprétations irrationnelles comme celles de la metempsychose.

Paradoxalement, l'étude de ces phénomènes, qu'il soit spontanés ou induits reste relativement marginale depuis les écrits de Penfield. Cette thèse est en quelque sorte une réhabilitation de l'utilisation de ces phénomènes comme modèle d'étude de la mémoire à long terme humaine, et nous l'espérons, une démonstration qu'il s'agit d'une approche complémentaire primordiale des autres techniques (tâche cognitive, imagerie fonctionnelle...). Ils sont une aide précieuse pour comprendre comment arriver à moduler efficacement un jour, de façon reproductible et prédictible, les réseaux mnésiques pour optimiser la cognition humaine, corriger les troubles cognitifs des patients cérébrolésés ou atteints d'une maladie neurodégénérative, et pourquoi pas aider à concrétiser le rêve du transhumanisme.

Ces phénomènes expérientiels, spontanés ou induits par la SEIC sont à l'interface entre deux dimensions : **une dimension phénoménologique** et **une dimension électrophysiologique**. Cette position pivot en fait :

- Non seulement **un outil et modèle précieux pour étudier la mémoire à long terme**. Les SEIC permettent de capturer des moments très brefs et subjectifs et d'obtenir un support

---

<sup>6</sup> <https://www.newscientist.com/article/2163276-brain-zap-can-make-people-re-experience-old-dreams-while-awake/>  
[https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/le-deja-reve-un-mysterieux-phenomene-vecu-par-les-epileptiques\\_122210](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/le-deja-reve-un-mysterieux-phenomene-vecu-par-les-epileptiques_122210)  
<http://www.iflscience.com/brain/electrical-brain-stimulation-can-cause-people-to-relive-old-dreams-while-awake/>  
<https://www.google.fr/amp/s/www.digitaltrends.com/cool-tech/brain-stimulation-remember-old-dreams/amp/>  
<http://www.dailymail.co.uk/news/article-5485679/French-scientists-epilepsy-Zapping-brain-causes-deja-reve.html>

physique à l'ecphorie d'un souvenir autobiographique épisodique, au déjà-vu et aux souvenirs de rêves, mieux délimités dans le temps que par n'importe quelle autre technique. Le cas clinique et modèle lésionnel rare que nous décrivons dans l'étude 3 offre l'opportunité unique d'approcher les corrélats cérébraux du sentiment de présience tout en aidant à préciser ceux du déjà-vu.

- Mais aussi **une source d'inspiration pour la neuromodulation mnésique par la SEIC.**

Déterminer comment la SEIC module les réseaux mnésiques reste une question non résolue. Nous avons vu en introduction (**A.4 La dimension électrophysiologique : quels effets de la SEIC sur nos réseaux mnésiques ?**), qu'une possibilité pourrait être qu'elle modifie la plasticité synaptique, comme par exemple faciliter la potentialisation à long terme pour l'apprentissage et la formation de souvenirs. Dans ce cas, la SEIC agit en influençant et en renforçant les processus physiologiques cellulaires d'encodage mnésiques. Seules des données chez l'animal existent pour corroborer cette éventualité. Une autre hypothèse est que la SEIC améliore les performances mnésiques en facilitant la remémoration ou la réactivation ("reinstatement") d'une information déjà-apprise ou ancienne, en agissant donc sur le rappel ou la consolidation. La SEIC pourrait exercer cet effet par la synchronisation d'assemblées neuronales correspondant à cette information, ce qui suppose qu'elle doit reproduire et mimer les patterns électrophysiologiques normaux et correspondant à ceux qui ont été préalablement encodés (Lee et al., 2013). Cet effet se ferait sans nécessairement affecter la plasticité synaptique ou y serait associé/complémentaire ; ou inversement, il pourrait expliquer les cas d'aggravation des performances par la SEIC en produisant une sorte d'interférence avec la survenue d'un *reinstatement* au moment des processus normaux de l'encodage mnésique. Nos données sur les phénomènes expérimentiels ne concernent que le rappel mnésique et une phase bien précise du rappel mnésique puisqu'ils correspondent principalement à l'ecphorie. Néanmoins, elles apportent des informations importantes sur les corrélats du *reinstatement* provoqués par la SEIC et pourraient donc renseigner indirectement sur leur capacité à reproduire ou non des patterns normaux de la cognition.

Parmi les questions sans réponse précise dans la littérature scientifique, rappelons :

- **Qu'encore beaucoup d'incertitudes existent sur les corrélats neuronaux et électrophysiologiques de la mémoire à long terme humaine**, en particulier la mémoire autobiographique, et des illusions qui la mettent en défaut (du déjà-vu à la présience). De telles incertitudes aboutissent à des interprétations diverses parfois irrationnelles et à des neuromythes.
- **Que très peu de données existent sur la cascade d'effets des SEIC, du point de départ neuronal aux réseaux à large échelle.**
- **Que peu de preuves existent pour préciser si les SEIC reproduisent ou non des patterns normaux de la cognition.** Dans quelle mesure les phénomènes expérientiels induits sont-ils comparables aux déjà-vus et réminiscences physiologiques par exemple ?
- **Que la localisation optimale des SEIC pour activer les réseaux de la mémoire n'est pas connue.** Faut-il cibler une région spécifique seule, une région spécifique en fonction d'un processus particulier (encodage/rappel) ou plusieurs structures simultanément ?
- **Que la combinaison des paramètres électriques optimaux n'est pas connue.** Des SEIC mimant les paramètres électrophysiologiques ne seraient-elles pas plus efficaces ? Quelle est l'étendue de propagation des effets des SEIC ? Quels sont les facteurs qui gouvernent ces effets ?
- **Que des données sur le rôle fonctionnel des oscillations thêta et gamma existent dans les réminiscences, mais aucune sur les autres fréquences.** Qu'en est-il des autres bandes de fréquence ? Et pour les autres phénomènes expérientiels ?

Cette thèse qui est une exploration multidimensionnelle de ces phénomènes expérientiels, en prenant en compte à la fois des phénomènes *induits* et des phénomènes *spontanés*, permet-elle d'approfondir ces questionnements et, surtout a-t-elle permis :

- **D'accroître nos connaissances sur la mémoire à long terme ?**
- **D'accroître nos connaissances sur les possibilités d'activer les réseaux mnésiques par la SEIC ?**



## 1. Qu'apprenons-nous de plus sur la mémoire à long terme ?

Dans la première étude (**Etude n°1**), nous avons confronté les modèles de la mémoire à long terme issus de la neuropsychologie cognitive et les retranscriptions de réminiscences induites par les SEIC. Nous avons, dans cette démarche, volontairement isolé les réminiscences des autres phénomènes expérientiels. Nous y avons ajouté des catégories comme le déjà-rêvé ou le folklore personnel (ces derniers correspondant à des souvenirs épisodiques bien particuliers, importants dans la construction de l'individu et remémorés un très grand nombre de fois (Cermak & O'Connor, 1983). Une telle classification des réminiscences n'avait jamais été faite.

Ce travail de revue et de classification, sur lequel se sont ensuite greffées nos différentes études, ont abouti à l'obtention d'informations nouvelles sur notre mémoire à long terme et sur la SEIC :

- Tout d'abord, ils permettent de réviser des **neuromythes** et des **mèmes** toujours ancrés dans l'inconscient collectif et la littérature scientifique.
- Ils apportent des preuves cliniques et électrophysiologiques à des postulats théoriques manquant encore de preuves anatomofonctionnelles : comme les hypothèses des « **fingerprints** » et « **multiplexed memories** » (que nous définirons plus bas).
- Ils sont l'illustration de l'importance d'approfondir le contenu de chaque phénomène rapporté par les patients et d'utiliser des classifications fonctionnelles si possible similaires entre études et consensuelles, afin de limiter les amalgames et confusions entre phénomènes, ce qui n'est pas, ou très peu, fait en pratique courante.

### 1.1. Capture de l'ecphorie

La construction d'un souvenir épisodique est coûteuse sur le plan cognitif, et demande un temps de recherche variable, parfois long. Bien qu'ils soient performants sur le plan spatial, l'IRM fonctionnelle et la TEP ont une résolution temporelle insuffisante pour bien comprendre les différentes phases du rappel, notamment pour capturer et dissocier les phases les plus précoces impliquées dans l'initiation de la recherche du souvenir ou les états cérébraux correspondant au moment fugace de l'ecphorie lorsque le souvenir « complet » émerge. Par sa forte résolution temporelle, l'électrophysiologie trouve ici toute sa place et la résolution spatiale s'en trouve améliorée par le biais des enregistrements intracérébraux. Les explorations intracérébrales peuvent

apparaître suffisantes chez l'animal pour certains types de mémoire comme l'apprentissage associatif. Mais la mémoire autobiographique requiert des mécanismes introspection et est en lien avec le self de chaque individu, elle ne peut donc s'étudier que chez l'Homme. Les sujets épileptiques en cours de bilan pré-chirurgicaux sont une opportunité unique d'approcher les corrélats neuronaux de la mémoire au plus près, d'autant plus que beaucoup d'implantations d'électrodes intracérébrales concernent des structures dont on connaît l'importance dans l'encodage et la récupération mnésiques comme le lobe temporal interne.

**Nous avons démontré que les réminiscences induites pouvaient correspondre à tous les grands systèmes de la mémoire déclarative : mémoire sémantique, mémoire épisodique, mémoire autobiographique sémantique et familiarité (Etude n°1, Etude n°2).** L'induction de ces types de réminiscences a été constatée chez de multiples auteurs et dans notre base de données, avec une proportion similaire de chaque type entre cette dernière et la littérature, ce qui suggère que les SEIC sont à l'origine de *phénomènes reproductibles et non aléatoires*.

**De plus, les SEIC ne sont pas spécifiques d'une modalité sensorielle** car elles peuvent induire un souvenir visuel, par exemple le dessin animé « Bugs Bunny » (Morris et al., 1983) ou des souvenirs auditifs, comme « La marche nuptiale de Mendelssohn » (Penfield & Perot, 19), **Figure 21**. Quand un souvenir auditif est rapporté, il peut s'agir de morceaux de musique, de chants mais aussi d'éléments verbaux et de phrases, comme la voix du commentateur sportif américain Richie Ashburn (Moriarity et al., 2001) ; **Figure 22**.

Exemples de **souvenirs sémantiques visuels** induits par les SEIC



Figure 21 : Exemples de souvenirs sémantiques visuels induits par les SEIC

Exemples de **souvenirs sémantiques auditifs** induits par les SEIC



Figure 22: Exemples de souvenirs sémantiques auditifs induits par les SEIC.

Que des SEIC puissent induire une variété si importante de souvenirs distincts pourrait paraître en quelque sorte surprenant. Mais ce résultat ne fait que souligner la richesse d'un tel modèle d'étude de la mémoire. **Cela signifie aussi que les réminiscences doivent être classées et étudiées chacune comme telles plutôt que d'étudier toutes les réminiscences ensemble mélangées indifféremment.** C'est d'ailleurs la démarche que nous avons entreprise pour analyser les corrélats

électrophysiologiques de l'ecphorie (**Etude n°5**) : les calculs de corrélation non linéaire n'ont pas été appliqués sur un mélange et une moyenne des réminiscences entre elles, mais sur chaque réminiscence prise isolément et classée en fonction de son type selon les modèles de la neuropsychologie cognitive.

Les réminiscences induites par la SEIC sont donc un outil précieux de ***capture temporelle de l'ecphorie***. La résolution temporelle de l'EEG et le trigger déclencheur représenté par la SEIC permettent d'obtenir une délimitation de l'ecphorie, avec une résolution temporelle de l'ordre de la seconde. Certes, cette délimitation reste approximative avec une incertitude de quelques secondes sur le moment exact de son début et sa durée (il semble, d'après notre expérience clinique et les enregistrements vidéo-EEG dont nous disposons, que ces réminiscences démarrent avant la fin même du stimulus et de l'artefact électrique). Mais il s'agit d'une échelle incomparable avec la faible résolution temporelle de l'IRMf ou d'une tâche cognitive qui ne permettrait pas de dissocier les phases de recherche active du moment d'ecphorie.

De plus, dans le cadre spécifique de l'étude des mécanismes de la consolidation, les réminiscences induites présentent un avantage important par rapport aux souvenirs étudiés en laboratoire en permettant **d'échapper au biais de ré-encodage reproché à certaines études en IRMf**. Les paradigmes en IRMf nécessitent des interviews des sujets avant l'imagerie pour déterminer les indices qui serviront au rappel. Cette procédure ne permet pas d'éliminer le biais d'un ré-encodage : les sujets pourraient rappeler des souvenirs de l'interview et donc de « faux vieux souvenirs », et l'activation en IRMf pourrait ne refléter que le ré-encodage de souvenirs rappelés plutôt que la simple activation associée au rappel (Moscovitch et al., 2005).

Cette grande variété, cette fugacité, leur caractère très personnel sont autant de caractéristiques impossibles à reproduire en laboratoire qui font leur richesse et leur particularité, mais qui paradoxalement sont aussi leur principale limite. Contrairement à des tâches cognitives permettant l'accumulation d'essais moyennables, il faut composer avec des réminiscences toutes différentes, et utiliser une méthodologie qui évite la perte d'information par une somme et des moyennes de phénomènes différents, donc avec une puissance statistique potentiellement moins importante. L'**Etude n°6** en est le meilleur exemple : si l'utilisation de la corrélation non linéaire est possible pour étudier un couplage fonctionnel, il est vain d'y appliquer d'autres méthodes comme des algorithmes de synchronisation de phase ou de cohérence pour en étudier les corrélats électrophysiologiques.

## 1.2. Révision du neuromythe d'une mémoire hautement stable

Nous avons exposé en introduction l'opposition de deux théories sur la mémoire à long terme :

- 1- ***Celle d'une mémoire hautement stable*** conservant les moindres détails de nos expériences passées. De Bergson à l'inconscient collectif contemporain, en passant par la psychanalyse, elle est restée largement répandue, en partie grâce aux travaux de Penfield.
- 2- ***Celle d'une mémoire dynamique*** avec une modification de nos souvenirs avec le temps et même une sorte de mise à jour à chaque rappel, avec des informations additionnelles (Hupbach et al., 2007), des pertes en détails (Jonker et al., 2013) ou encore une altération par l'introduction d'informations erronées (Loftus & Pickrell, 1995; Loftus, 2005) faisant finalement de nos souvenirs des reconstructions partiellement fausses d'événements passés.

Tous les types de réminiscences ne sont pas évoqués à la même fréquence. **Seul un faible nombre des SEIC ont pu faire émerger des souvenirs purement épisodiques.** Cette faible prévalence de souvenirs épisodiques contraste avec une **nette majorité des SEIC ayant entraîné des souvenirs autobiographiques sémantiques ou sémantiques purs.** Parmi les souvenirs épisodiques recensés dans l'**Etude n°1**, seulement 10 étaient caractérisés par une forte épisodicité. Il s'agit finalement des seuls qui pourraient être considérés comme des « enregistrements de film » (ou « *tape recordings* ») selon le terme trivial employé par Penfield. Ces derniers sont les seuls à posséder les caractéristiques qui définissent les souvenirs autobiographiques épisodiques : l'unicité, une contextualisation dans l'espace et dans le temps, des détails sensoriels (comme les odeurs), des détails conceptuels tels que les noms des personnes présentes et un contenu émotionnel (Tulving, 2002). Persiste une incertitude cependant : il est impossible de savoir si les patients se sont déjà rappelés ces épisodes ou non avant la SEIC. Dans le cas de réminiscences antérieures à la SEIC de ces mêmes épisodes, cela signifierait qu'ils pourraient être partiellement sémantisés. Un seul patient (Chapman et al., 1966, voir **Etude n°1**), parmi l'ensemble des réminiscences que nous avons recensées, a signalé un souvenir autobiographique épisodique vraiment pur, puisqu'il a précisé spontanément qu'il n'y avait jamais repensé depuis que l'épisode s'était produit.

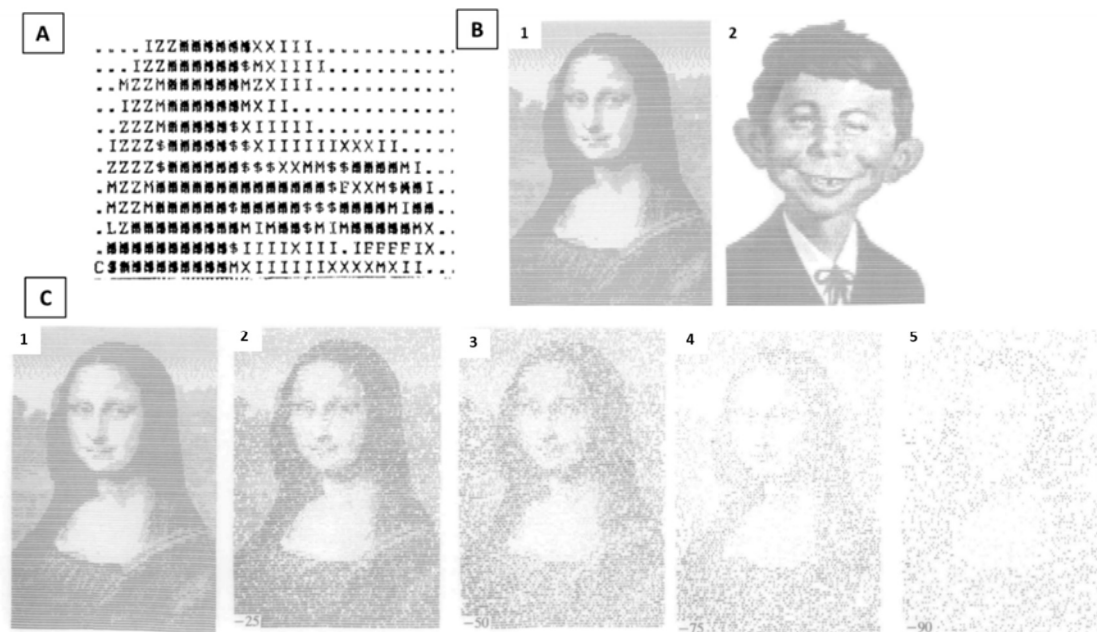
### **Les réminiscences induites : preuves d'une sémantisation de nos souvenirs**

Dans l'ensemble, nos résultats ne corroborent donc pas le postulat de Penfield de souvenirs hautement stables pouvant être « rejoués » de manière aléatoire par les SEIC, à la manière d'un magnétophone ou *tape-recorder*. Rappelons encore que sous ces apparences simplistes, une telle théorie reste répandue.

**Nos travaux soutiennent au contraire l'idée que le même d'une mémoire hautement stable est faux et peut donc se ranger dans les neuromythes. La surreprésentation de souvenirs vaguement contextualisés vient renforcer l'hypothèse d'une sémantisation progressive des souvenirs épisodiques, avec la formation progressive d'épisodes génériques avec perte d'information et spécificité dans le temps (Cermak & O'Connor, 1983; Piolino et al., 2006).**

**Cela cadre parfaitement avec l'hypothèse d'un continuum ou d'interactions dynamiques entre les systèmes sémantiques et épisodiques.** Selon cette hypothèse, la mémoire autobiographique sémantique dériverait d'un processus d'abstraction des souvenirs autobiographiques épisodiques (Conway, 2009; Conway & Pleydell-Pearce, 2000; Renoult et al., 2012).

Nos résultats soulignent la **composition fragmentaire, incomplète et vague** de ces réminiscences. Cela est concordant avec les propositions de Gloor, qui postulait que les souvenirs induits les SEIC n'étaient que fragmentaires (Gloor, 1990). Selon Gloor, le substrat de ces phénomènes mnésiques correspondait à des matrices de connexions entre populations neuronales distribuées. Une des propriétés de ces matrices, ou réseaux, était de tolérer un degré élevé de dégradation avec le temps: une matrice ayant perdu certaines de ses connexions ou de ses populations neuronales reste toujours capable de supporter des informations similaires avec la même signification et la même essence, malgré une perte de propriétés, de détails et de spécificités (**Figure 23**).



**Figure 23: Théorie de la matrice selon Gloor. Métaphores et illustrations du caractère fragmentaire des réminiscences (Gloor, 1990).**

*A : Cette matrice ASCII illustre le degré d'activation des différentes populations neuronales. Une matrice de ces populations neuronales aboutit à la création d'une expérience ou d'une représentation mentale (B). C : Avec le temps, malgré une perte en spécificité et en détails, la matrice garde son essence et sa signification.*

### **1.3. Des indices sur le rôle du lobe temporal médial par rapport au néocortex latéral dans la consolidation mnésique**

Dans la plupart des modèles théoriques actuels, il est acquis que l'information rappelée en mémoire épisodique est supportée par des aires corticales distribuées de modalités sensorielles différentes, et que l'hippocampe servirait de lien entre ces différentes aires cérébrales qui n'auraient pas suffisamment de connectivité entre elles pour récréer la représentation du souvenir (Buzsáki, 1996; Kitamura et al., 2017). Cette coordination et ce transfert d'information entre l'hippocampe et le cortex temporal latéral, pendant l'encodage ou pendant le rappel, sont appuyés par différents travaux en électrophysiologie (Köhler et al., 1998; Hanslmayr et al., 2016; Griffiths et al., 2018). Le consensus s'arrête là. Deux modèles cherchant à comprendre la consolidation en mémoire à long-terme s'opposent toujours à l'heure actuelle : **le modèle standard** et **le modèle des traces multiples**.

**Le modèle standard** (Squire et al., 2004) propose que l'hippocampe ne joue qu'un rôle temporaire de quelques années dans la récupération des informations stockées dans le néocortex (Figure 24). Au cours du temps et des répétitions, les connexions néocorticales se renforcent

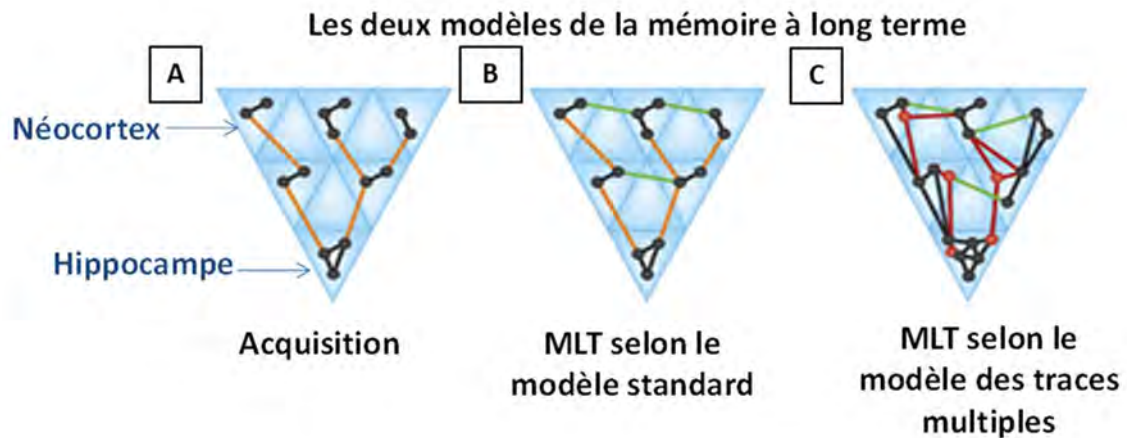


aboutissant à une représentation mnésique permanente : ces souvenirs peuvent être ensuite rappelés indépendamment du lobe temporal interne. Selon cette théorie, seul le rappel de souvenirs récents implique la formation hippocampique. Les souvenirs épisodiques initialement dépendants de l'hippocampe deviennent indépendants de l'hippocampe avec le temps, aboutissant à des connexions néocorticales directes entre les éléments constituant le souvenir d'un événement. Ce modèle suppose que les souvenirs les plus récents sont plus vulnérables lors des lésions hippocampiques que les souvenirs les plus anciens en postulant que, dès que la consolidation mnésique est complète, les circuits néocorticaux peuvent supporter les mêmes fonctions que l'hippocampe. L'état de la trace hippocampique est peu clair : le modèle ne précise pas si elle est perdue ou si elle continue d'exister même si elle n'est plus nécessaire au rappel de souvenirs.

En revanche, selon **la théorie des traces multiples** (MTT) proposée par Nadel et Moscovitch (1997), l'hippocampe joue un rôle permanent dans le stockage et la récupération des souvenirs autobiographiques, peu importe l'ancienneté du souvenir. Cette théorie est d'ailleurs corroborée par des études lésionnelles chez le sujet épileptique : chez des sujets atteints d'une épilepsie du lobe temporal interne, Voltzenlogel et al. (2006) montrent l'existence d'un déficit du rappel de souvenirs autobiographiques affectant toutes les périodes de vie en l'absence de gradient temporel. L'atteinte de l'hippocampe ne s'accompagne pas d'une atteinte des souvenirs en fonction d'un gradient temporel. Dans ce modèle, chaque fois qu'un souvenir est réactivé, la trace hippocampique s'étend et est renforcée. Cette expansion permet l'addition d'un nouveau contenu au souvenir. L'hippocampe est toujours impliqué dans le rappel en mémoire épisodique car il est le seul à pouvoir représenter le contexte spatial - mais aussi temporel - et fournir les liens entre tous les détails nécessaires à un souvenir épisodique (Staresina & Davachi, 2009; Olsen et al., 2012; Yonelinas, 2013; Ekstrom & Ranganath, 2017).

Ces deux grands modèles de la consolidation mnésique s'accordent néanmoins sur les souvenirs sémantiques qui peuvent être rappelés indépendamment de l'hippocampe. Plusieurs études ont en effet montré que les souvenirs sémantiques « généraux » persistent malgré des dommages hippocampiques (Vargha-khadem et al., 1997; Moscovitch et al., 2005) bien que ce dernier soit impliqué dans leur formation initiale.





**Figure 24 : Deux des principaux modèles de mémoire à long terme (MLT), adapté de (Nadel & Hardt, 2011).**

*A - Phase d'acquisition : premières connexions d'assemblées neuronales hippocampiques et néocorticales*

*B - Modèle standard de la consolidation. Les souvenirs épisodiques initialement dépendants de l'hippocampe deviennent indépendants de l'hippocampe avec le temps, aboutissant à des connexions néocorticales directes entre les éléments constituant le souvenir d'un événement. Ce modèle supporte que les souvenirs les plus récents sont plus vulnérables avec des lésions hippocampiques que les souvenirs les plus anciens en postulant que, dès que la consolidation mnésique est complète, les circuits néocorticaux peuvent supporter les mêmes fonctions que l'hippocampe. L'état de la trace hippocampique est peu clair : est-ce qu'elle est perdue ou est-ce qu'elle continue d'exister même si elle n'est plus nécessaire au rappel de souvenirs*

*C - Le modèle des traces multiples (MTT) postule que l'hippocampe est toujours impliqué dans le rappel en mémoire épisodique car l'hippocampe est le seul à pouvoir représenter le contexte spatial et fournir les liens entre tous les détails nécessaires à un souvenir épisodique. L'atteinte de l'hippocampe ne s'accompagne pas d'une atteinte des souvenirs en fonction d'un gradient temporel. Dans le MTT chaque fois qu'un souvenir est réactivé, la trace hippocampique s'étend et est renforcée. Cette expansion permet l'addition d'un nouveau contenu au souvenir.*

### Les SEIC peuvent activer de manière prédictible nos réseaux mnésiques

***Nous démontrons que la nature qualitative des souvenirs dépend largement du site de SEIC.*** Une telle influence de la localisation des SEIC sur les caractéristiques propres des réminiscences et donc une sélectivité du système mnésique concerné n'avaient pas été démontrées auparavant.

Les SEIC du cortex rhinal induisent principalement des souvenirs dénués ou très pauvres en informations contextuelles, avant tout des souvenirs autobiographiques sémantiques, et dans une moindre mesure des souvenirs sémantiques ou d'éléments familiers ; tandis que seules des SEIC du complexe amygdalo-hippocampique sont capables d'activer des souvenirs épisodiques. Aucun souvenir sémantique pur n'a été recensé par des SEIC de l'amygdale ou de l'hippocampe. Les souvenirs sémantiques n'étaient induits que par des SEIC du cortex temporal latéral, du cortex rhinal ou plus rarement du cortex insulaire mais dans une localisation très proche du gyrus temporal supérieur. Parmi ces souvenirs sémantiques, ceux à composante principalement auditive ont été induits exclusivement par des SEIC appliquées sur le cortex temporal latéral (donc au sein des cortex auditifs primaires ou associatifs), alors que les souvenirs sémantiques visuels n'étaient induits que par des SEIC du lobe temporal médial, c'est-à-dire sur la portion antérieure de la voie visuelle ventrale.

De la même manière, une analyse détaillée des sous-types de déjà-rêvé montre que les déjà-rêvés correspondant à la recollection d'un rêve spécifique (« *episodic-like* ») et que les réminiscences d'un rêve plus vague (« *familiarity-like* ») sont déclenchées par des SEIC du lobe temporal médial, tandis que les sensations plus vagues d'être comme dans un rêve, sans contenu mental défini, correspondant littéralement des « *dreamy-states* » sont plutôt induits par des localisations moins spécifiques et plus éparses au sein du lobe temporal.

Nos données ne contredisent donc pas les modèles standards ou des traces multiples dans le cadre de la mémoire sémantique : nous n'avons recensé aucune SEIC hippocampique pour des souvenirs sémantiques généraux. Nos analyses peuvent sembler en apparence limitées pour renforcer l'une ou l'autre des principales théories de la consolidation mnésique dans le cadre de la mémoire épisodique. Le délai entre la SEIC et la période correspondant à l'expérience initiale à l'origine du souvenir est une donnée relativement rare au sein de l'ensemble des SEIC. Il peut s'agir d'un effet de sémantisation et d'abstraction des souvenirs, mais aussi d'un biais de recueil par des interrogatoires insuffisamment élaborés des patients ou des renseignements manquants non

rapportés par les auteurs : ce délai n'est pas retrouvé pour beaucoup de souvenirs que nous avons jugés épisodiques.

Il s'agit pourtant d'une donnée primordiale pour l'étude du rappel des souvenirs autobiographiques, en raison de la controverse entourant leur maintenance dans le temps. Parmi les souvenirs autobiographiques que nous avons recensés (**Etude n°1**), deux SEIC hippocampiques sont à l'origine de souvenirs autobiographiques épisodiques mais dont l'antériorité est inconnue ou non rapportée par les auteurs. Le souvenir épisodique rapporté par Chapman (1966) et provoqué par une SEIC de l'amygdale est un souvenir vieux de 7 ans<sup>7</sup>. Un souvenir épisodique très probablement sémantisé par des remémorations répétées (Patient 7 de Vignal et al., 2007)<sup>8</sup> également induit par une SEIC amygdalienne serait vieux de 17 ans. Enfin, un souvenir autobiographique sémantique vieux d'au moins 15 ans (Gloor et al., 1982) a été déclenché par une SEIC de l'hippocampe antérieur gauche<sup>9</sup>. La rareté de ces données impose la plus grande prudence pour l'interprétation d'éventuels liens avec les théories de la consolidation. Néanmoins, **ces quelques SEIC de l'amygdale et de l'hippocampe aboutissant à la réémergence de souvenirs très anciens ont tendance à invalider la théorie standard de Squire et corroborer un rôle permanent du complexe hippocampique.**

Même parcellaires et malgré un débriefing souvent insuffisant, ces données sur le délai entre encodage et stimulation soulignent l'intérêt que représente l'étude des réminiscences provoquées pour la compréhension des mécanismes de stockage et de consolidation. Des souvenirs très anciens provoqués par des SEIC hippocampiques pourraient corroborer un rôle permanent de l'hippocampe dans le rappel épisodique et donc le modèle des traces multiples de la consolidation. Ces

---

<sup>7</sup> **Extrait de Chapman et al., (1967)** : "He reported he was reexperiencing an epoch from his own past. It concerned his entering a hospital in a small city where he had lived seven or eight years previously he stated that he could see the people and the places vividly and call recall their names. The episode concerned entering the hospital and greeting a nurse, the visual aspect dominated his spontaneous recall but other features such as sounds smells and emotions were said to be present. On restimulation on the sites the same experience was induced, the interviewer asked for details and the patient replied that he would be able to furnish details if the stimulus was repeated again. When the stimulus began again, he directed his attention to the details, sought and was able to describe them. The patient said that the hospital and his contacts with doctor and nurse were extremely important events in his life, but that the specific epoch reexperienced did not stand out as a particularly meaningful. **He had completely forgotten the specific episode** (Chapman et al., 1967)."

<sup>8</sup> **Extrait de Vignal et al. (2007)** – Patient 7 : Frightening scene from childhood. Vision of a bald man dressed in black coming towards her from behind associated with a feeling of imminent death; she is pale with piloerection. "Always the same scene anesthesia with mask at the age of 14 years during tonsillectomy."

<sup>9</sup> **Extrait de Gloor et al. (1982)** – Patient 5 (22 ans) : The patient immediately opened his mouth with an astonished look on his face, sat up, and said that now he knew what it was: it was the feeling of being at a picnic in Brewer Park in Ottawa. "A kid was coming up to me to push me into the water. It was a certain time, a special day during the summer holidays and the boy was going to push me into the water. I was pushed down by somebody stronger than me. I have experienced that same feeling when I had 'petit mals' before." When questioned, he said that this had been a true event in his life which occurred when he was about 8 years old, probably shortly before his seizures started."

réminiscences induites ont l'avantage d'échapper au biais de ré-encodage propre aux études en IRMf supportant la théorie des traces multiples.

#### 1.4. Des indices sur le rôle des structures hippocampiques et sous-hippocampiques

##### 1.4.1. Dans la mémoire de reconnaissance

Les SEIC du cortex rhinal induisent principalement des souvenirs pauvres en informations contextuelles, tandis que seules des SEIC du complexe amygdalo-hippocampique sont capables d'activer des souvenirs épisodiques (**Etude n°1**). Aucun souvenir sémantique pur n'a été recensé par des SEIC de l'amygdale ou de l'hippocampe. Ces résultats sont donc congruents avec les connaissances actuelles sur le rôle du lobe temporal médial dans la mémoire à long terme et sur les réseaux supportant la mémoire épisodique - intégrant l'hippocampe - et la mémoire sémantique – néocorticalisée (Vargha-khadem et al., 1997; Moscovitch et al., 2005;). Ils sont cohérents avec les réseaux supposés supporter la recollection (centrés par l'hippocampe) et ceux de la familiarité (centrés par le cortex rhinal) selon la théorie du dual-process (Aggleton & Brown, 1999; Brown & Aggleton, 2001).

L'hippocampe est une structure-clé pour les souvenirs épisodiques détaillés, riches (Vargha-khadem et al., 1997) : pour l'encodage, la consolidation mais aussi pour le rappel des souvenirs épisodiques récents comme anciens selon la théorie des traces multiples (Moscovitch et al., 2005). Il est associé à la navigation spatiale (O'Keefe & Nadel, 1978), à la perception de scènes (Graham et al., 2010), à la construction de représentations mentales de scènes (Zeidman & Maguire, 2016), à l'imagination du futur (Hassabis et al., 2007; Addis & Schacter, 2012). Il aurait surtout, selon certaines théories, comme celle du *binding of items in context*, une fonction associative afin de recréer un contexte spatio-temporel (Ekstrom & Ranganath, 2017). La région rhinale est quant à elle impliquée dans la mémoire de reconnaissance et dans la mémoire décontextualisée en général (Mishkin et al., 1997; Barbeau et al., 2011; Meunier & Barbeau, 2013).

Nos observations confortent donc ces propositions élaborées en imagerie fonctionnelle ou sur des modèles lésionnels sur les substrats cérébraux de la mémoire déclarative à long terme : un cortex rhinal sous-tendant le rappel en mémoire décontextualisée, alors que l'hippocampe est la

structure-clé associative pour le rappel des souvenirs les plus élaborés que sont les réminiscences épisodiques.

#### **1.4.2. Rôle de chacune des sous-structures hippocampiques**

Reste à préciser le rôle chacune des sous-structure sous-hippocampiques : le cortex périrhinal vs le cortex entorhinal. Une limite de nos travaux est d'avoir parfois regroupé les cortex entorhinaux et périrhinaux, au sein d'une seule entité le cortex rhinal (**Etude n°1, Etude n°2, Etude n°6**) contrairement à ce qui a déjà pu être fait dans de précédentes études (Bartolomei et al., 2004). Mais cette démarche était volontaire liée aux contraintes du matériel à notre disposition. Malgré une forte résolution spatiale de la SEEG, dans ces différentes études, il s'avérait parfois difficile de pouvoir distinguer les deux structures stimulées en raison de la faible résolution spatiale de certaines imageries encéphaliques disponibles qui pouvaient être anciennes de plus de 10 ans (avant l'avènement des IRM 1.5 ou 3 Tesla ou sur des imageries de qualité médiocre), surtout dans le cadre de la revue de la littérature, mais aussi en raison de la position des macroplots de stimulation parfois à cheval sur les deux structures ne permettant pas de déterminer avec certitude si l'une ou les deux structures ont été impactées par la SEIC, ou de données manquantes empêchant de localiser avec précision le site de SEIC.

Dans notre base de données mise à jour en 2018 (à partir des données des centres de Toulouse, Marseille et Nancy) et n'apparaissant pas intégralement dans les études que nous avons déjà publiées (ayant inclus des données jusqu'en 2015), la distinction entre les sous-structures hippocampiques reste en général possible. Parmi les 54 réminiscences dont nous disposons désormais, 11 ont été induites par des SEIC semblant préférentiellement entorhinales (6 souvenirs autobiographiques sémantiques, 3 éléments familiaux, 1 déjà-rêvé et 1 souvenir sémantique) et 12 étaient induites par des SEIC semblant préférentiellement périrhinales (6 souvenirs autobiographiques sémantiques, 2 éléments familiaux, 2 déjà-rêvés, 2 souvenirs sémantiques).

Le cortex entorhinal a longtemps été considéré comme une simple porte d'entrée vers l'hippocampe. Mais la multiplication des enregistrements neuronaux au cours des deux dernières décennies a démontré qu'il s'agissait d'une structure très spécialisée et une source d'informations spatiales vers l'hippocampe (Moser et al., 2015). Le cortex entorhinal medial et le cortex entorhinal latéral traitent indépendamment et respectivement des informations spatiales et des informations non spatiales (McNaughton et al., 2006; Yoganarasimha et al., 2011; Van Cauter et al., 2013). Tout comme dans l'hippocampe, il semble exister dans le cortex entorhinal un overlap entre des fonctions

mnésiques et spatiales. Si des cellules de lieu, *place cells* (neurones s'activant dans certaines positions spécifiques dans l'espace) ont été mis en évidence dans l'hippocampe, le cortex entorhinal dorso-médial intègre quant à lui des grids cells (qui s'activent à intervalle régulier dans l'espace en fonction des changements de position du sujet, selon un pattern en grille triangulaire ou hexagonal) qui interagissent avec les place cells (Hafting et al., 2005; Moser et al., 2015). Renforçant son rôle dans la navigation et la mémoire spatiale, le cortex entorhinal dorso-médial se compose aussi de cellules modulées par les changements de direction de la tête (*head direction-modulated cells*) (Sargolini et al. 2006) ou encore des *object-vector cells* qui s'activent en fonction des différentes positions prises par rapport à un objet (Høydal et al., 2018). Certaines de ces grids cells entorhinales, comme les places cells hippocampiques, sont capables de *remapping*, c'est-à-dire de s'activer pour de nouvelles positions et donc de participer à de multiples cartographies spatiales. Ce remapping se ferait également pour des positions antérieurement prises par le sujet dans un autre contexte au moment du rappel en mémoire sans nécessiter de mouvements du sujet dans un nouvel espace (*trace cells*) (Qasim et al., 2018). Cette propriété est primordiale si l'on considère que ces structures temporales médiales sont sollicitées pour un nombre incalculable de souvenirs dans une mémoire déclarative supposée être à grande capacité. Les neurones du cortex entorhinal latéral quant à eux montrent peu de modulation spatiale (Yoganarasimha et al., 2010).

Le cortex périrhinal, (nous l'avons vu en introduction et nous y reviendrons plus bas) est à la terminaison de la voie visuelle ventrale. Il n'a pas ce rôle perceptif de position dans l'espace, de navigation et de mémorisation spatiales. Il s'agit d'une structure perceptive dont les neurones sont capable de représenter et discriminer de multiples attributs d'un objet et des combinaisons complexes de ses caractéristiques visuelles (Murray & Bussey, 1999; Mogami & Tanaka, 2006;), mais il a aussi une fonction mnésique, ses neurones étant capables de répondre différemment à différents objets précédemment mémorisés et à reconnaître un objet nouveau d'un objet déjà appris (Miyashita et al., 1988 ;Tamura et al., 2017).

Compte-tenu de rôles distincts, d'une connectivité fonctionnelle et d'une hétérogénéité interne propre à chacune de ces sous-structures, il sera important d'essayer au maximum de traiter séparément les phénomènes expérientiels mnésiques dans les prochains travaux. Une dissociation des réminiscences induites par chacune de ces sous-structures pourraient par exemple permettre de discriminer d'autres caractéristiques distinctives entre les réminiscences induites par le cortex périrhinal et celles par le cortex entorhinal.

### 1.4.3. Dans le cas particulier du déjà-vu « pur »

Le cas d'OHVR (**Etude n°3**) suggère que le déjà-vu peut survenir en l'absence de recollection et d'un hippocampe fonctionnel. Ces observations correspondent aux théories proposées par Spatt (2002) et Illman et al. (2012) faisant du déjà-vu la conséquence de l'activation d'un système de la familiarité « purement » néocortical, sans implication de l'hippocampe. Elles confirment les résultats obtenus par des études utilisant une méthodologie alternative (SEEG, TEP au FDG cérébrale) qui avaient déjà identifié le cortex périrhinal comme une région centrale dans la genèse du déjà-vu (Bartolomei et al., 2004; Guedj et al., 2010).

Si le cortex périrhinal est bien une structure-clé dans l'apparition du déjà-vu, nous pouvons formuler à partir de l'observation du cas clinique d'OHVR trois hypothèses :

(1) Au premier abord, le cas d'OHVR suggère donc que la recollection et l'hippocampe ne jouent aucun rôle dans le déjà-vu, puisque ses hippocampes sont extrêmement atrophiés avec un profil d'amnésique épisodique sévère. Selon cette hypothèse, ce serait ***une dysfonction isolée de la région périrhinale ou du système de la familiarité*** qui induirait le déjà-vu.

(2) Mais une autre hypothèse, avec laquelle notre cas ne permet pas de trancher pourrait être ***une dysfonction entre la région périrhinale et l'hippocampe*** à l'origine du déjà-vu sous deux aspects :

- La perte d'une sorte de « balance » ou d'« équilibre » des interactions entre les deux structures.
- Bien que les hippocampes d'OHVR semblent non fonctionnels sur la base des tests neurocognitifs standards, on ne peut écarter la possibilité que persiste dans ces structures une activité neuronale résiduelle, suffisante pour déclencher des signaux erronés et en quelques sorte mal interprétés par la région périrhinale.

OHVR rapporte très fréquemment des déjà-vus, alors que ses hippocampes sont massivement altérés de manière bilatérale. Dans le cadre de cette seconde hypothèse, on pourrait aussi supposer sur la base d'une telle observation que plus l'atrophie hippocampique est importante, plus le déjà-vu survient. Cette hypothèse mérite d'être confirmée dans de futures études chez les sujets épileptiques, chez lesquels on tenterait de corrélérer *la fréquence* du déjà-vu par une méthodologie rigoureuse de volumétrie en IRM et potentiellement de mesure du métabolisme des sous-structures du lobe temporal interne avec une imagerie métabolique. Une approche similaire a été proposée dans une étude ayant démontré une diminution significative de la substance grise dans les régions temporales mésiales chez des sujets sains ressentant des déjà-vus comparativement à

d'autres sujets n'en ayant pas fait l'expérience, avec une diminution du volume de substance grise inversement corrélée avec la fréquence du déjà-vu (Brázdil et al., 2012).

(3) On notera enfin que dans le cas d'OHVR, le cortex entorhinal, malgré une intégrité morphologique sur l'IRM encéphalique est le siège d'un hypométabolisme bilatéral. Deux interprétations peuvent en être proposées :

- Cet hypométabolisme est peut-être la simple conséquence « rétrograde » d'une atteinte hippocampique originelle, l'hippocampe traitant normalement les informations de nombreuses afférences entorhinales (Quirk et al., 1992; Shah et al., 2012), donc ne signifiant pas un rôle actif du cortex entorhinal dans le déjà-vu et nous renvoyant aux deux hypothèses exposées précédemment.

- Une troisième hypothèse pourrait être un rôle majeur du cortex entorhinal dans la survenue du déjà-vu. C'est peut-être la dysfonction primitive du cortex entorhinal qui est à l'origine du déjà-vu rejoignant en apparence des travaux qui retiennent une implication préférentielle du cortex entorhinal. Bartolomei et al. (2004) rapportait des déjà-vu plus fréquemment induits par une SEIC du cortex entorhinal que de l'amygdale ou de l'hippocampe (Bartolomei et al., 2004). Mais s'il est possible de localiser précisément les contacts de stimulation, il est impossible de certifier que la SEIC du cortex entorhinal inhibe ou active le cortex périrhinal, ni qu'elle active ou inhibe indirectement d'autres structures proches, comme l'hippocampe ou le cortex périrhinal, ou qu'elle n'a aucun effet sur celles-ci. Takeda et al. (2011) identifient une hyperperfusion limitée au cortex entorhinal gauche chez un malade atteint d'une épilepsie du lobe temporal avec un "déjà-vu" persistant. Cette hyperperfusion est probablement critique, en lien avec une activité épileptique très productive puisqu'elle s'amendera avec un traitement anti-épileptique par benzodiazépines. Une hyperperfusion en SPECT critique dans leur case-report reste théoriquement cohérente avec un hypométabolisme intercritique en TEP chez notre patiente. Mais nous disposons de peu de données morphologiques chez le patient rapporté par l'équipe de Takeda (leur observation fait état d'un infarctus cérébelleux, ce n'est que par supposition qu'on imagine le lobe temporal interne comme morphologiquement normal).

Les données de l'**Etude 5** sont insuffisantes pour conclure sur les corrélats électrophysiologiques du déjà-vu. Nous n'avons isolé parmi les SEIC contrôle que 3 SEIC induisant un déjà-vu. Il semble que la connectivité au sein des différents sous-structures des lobes temporaux soit moins importante pendant ces déjà-vu (dans le signal broadband, et après filtrage dans les bandes thêta et alpha) que pour les réminiscences, suggérant que le déjà-vu recrute un réseau plus restreint des souvenirs plus élaborés. Mais des analyses complémentaires et surtout un nombre plus



conséquent de SEIC exploitables ayant induit un déjà-vu sont nécessaires, pour préciser les réseaux propres à chaque phénomène : déterminer quelles structures sont réellement recrutées au sein du lobe temporal pendant le déjà-vu et si elles diffèrent de celles des réminiscences.

Reste également à expliquer pour quelles raisons chez le sujet sain le déjà-vu, et plus largement les autres « déjà-expériences », sont très majoritairement des phénomènes transitoires. Le modèle de la crise épileptique, amenée le plus souvent à céder spontanément, peut facilement expliquer le caractère transitoire d'un tel phénomène, mais chez le sujet épileptique uniquement. La possibilité de reproduire des déjà-vus sans post-décharge (donc sans décharge épileptique concomitant) après les SEIC confortent l'hypothèse d'une « dys-synchronisation » d'une autre origine chez le sujet sain.

#### 1.4.4. Dans le cas des phénomènes expérientiels avec sentiment de présience

Le cas d'OHVR (**Etude n°3**) est une pièce supplémentaire dans une littérature encore maigre sur la présience et dans laquelle la place de cette sensation vis-à-vis des autres phénomènes expérientiels est encore débattue.

S'il est encore difficile de positionner clairement le phénomène expérientiel avec présience qu'OHVR ressent par rapport au déjà-vécu (c'est-à-dire s'il s'agit d'un déjà-vécu ou d'un phénomène à part bien qu'il en partage certaines caractéristiques dont la présience), la patiente le définit comme un phénomène distinct et dissocié du déjà-vu, **son cas renforce donc l'hypothèse que le déjà-vu et le déjà-vécu reposent sur des réseaux neuronaux fonctionnellement indépendants en accord avec la théorie dual-process** (Yonelinas, 1994, 2002; Illman et al., 2012).

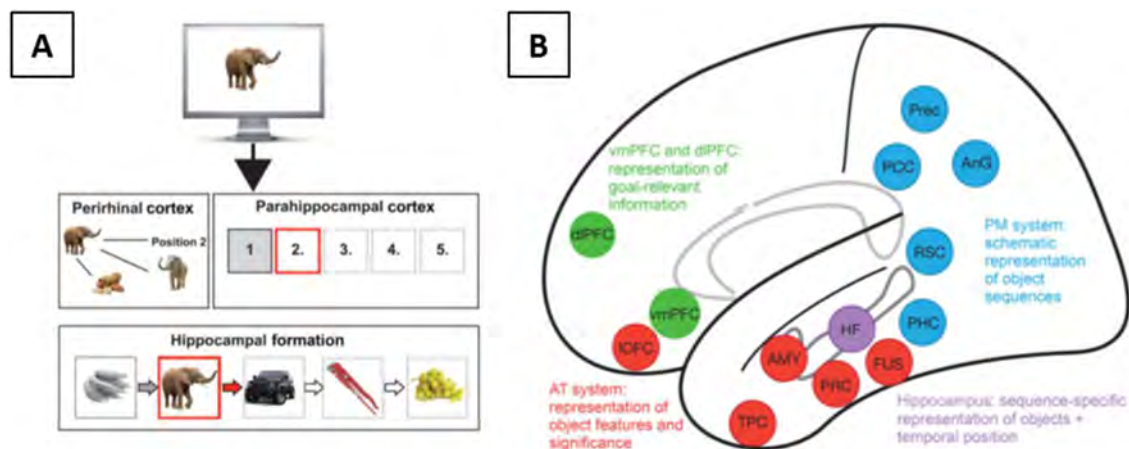
Il souligne également l'implication de l'hippocampe dans la genèse de la présience. Lors de ces phénomènes expérientiels transitoires associés à cette sensation de présience, elle souffre d'un rapport au temps erroné lui donnant brièvement l'impression de prévoir le futur. L'hippocampe, structure gravement altérée chez elle, pourrait donc être au centre de l'émergence d'une telle symptomatologie et de cet agencement temporel erroné de la séquence des événements réels.

En effet, toute une série de travaux font de la projection dans le futur un mécanisme indissociable de la mémoire épisodique (Addis & Schacter, 2012). La récupération d'un souvenir autobiographique épisodique implique nécessairement un voyage mental dans le temps vers le passé, mais l'individu prend également conscience de sa propre identité au futur (Tulving, 1983, 2002, 2005). Tulving (1985) et Klein (2002) ont montré que des patients amnésiques pouvaient avoir

des difficultés à imaginer le futur (Klein et al., 2002). Les mêmes régions cérébrales sont activées lorsque des patients pensent à des événements passés ou futur (Okuda et al., 2003; Addis et al., 2007; Schacter & Addis, 2007; Addis & Schacter, 2012). Le système épisodique contribuerait ainsi de manière importante à l'imagination et la projection dans le futur (Addis et al., 2007). Se rappeler le passé et imaginer le futur partageraient donc les mêmes corrélats neuronaux (Schacter, 2012), avec un réseau qui se superposerait à celui du réseau par défaut (incluant les régions frontales et temporales médiales, le cortex cingulaire postérieur et le cortex rétrosplénial).

Pour cette projection dans le futur, le rôle précis de l'hippocampe ou des structures sous-hippocampiques est encore incertain (Schacter, 2012; Addis & Schacter, 2012). Mais des cas de patients amnésiques avec des dommages hippocampiques sévères présentant des difficultés majeures à imaginer des nouveaux événements rendent compte d'un rôle central très probable de l'hippocampe (Hassabis et al., 2007). Par exemple, Hassabis et al. (2007) dans une étude en IRM fonctionnelle, démontrent que la construction de nouvelles scènes engage un réseau comprenant l'hippocampe, le gyrus parahippocampique, le cortex rétrosplénial et le cortex pariétal postérieur. Addis et Schacter (2012) proposent que 3 processus seraient particulièrement dépendants de l'hippocampe : (1) permettre l'accès à des détails stockés en mémoire pour élaborer de nouveaux scénarios, (2) combiner ces différents détails en un contexte spatio-temporel, (3) encoder une simulation, un projet futur en mémoire afin qu'il puisse influencer des comportements futurs (Addis & Schacter, 2012).

De plus, c'est dans l'hippocampe qu'ont été découvertes chez l'animal les « *time cells* » ou « cellules du temps » qui encodent différents moments successifs d'une expérience et reconnaissent les intervalles de temps entre chaque épisode (MacDonald et al., 2011; Eichenbaum, 2013;). L'hippocampe serait ainsi une structure essentielle pour l'apprentissage de séquences d'événements, permettant au cerveau de distinguer des souvenirs pour des épisodes conceptuellement similaires mais temporellement distincts, mais aussi d'associer des représentations temporellement contigües en lien avec des expériences indépendantes (Ranganath & Hsieh, 2016). Dans leur modèle, Ranganath et Hsieh considèrent que le cortex périrhinal traite d'abord les caractéristiques sémantiques et visuelles de l'objet *actuel*, le cortex parahippocampique représenterait quant à lui préférentiellement la structure de la séquence (les objets successifs et la position de l'objet actuel dans cette séquence), c'est-à-dire par rapport à un événement actuel et à un événement futur. A partir de ces entrées périrhinales et parahippocampiques, l'hippocampe formerait une représentation spécifique contextuelle de chaque objet par rapport aux événements/objets passés et futurs de la séquence, il générerait même des prédictions sur les éléments des séquences à venir (Figure 25).



**Figure 25 : Un modèle du traitement séquentiel et temporel par l'hippocampe et les structures extra-hippocampiques (Ranganath & Hsieh, 2016).**

*A - Description schématique du traitement d'une séquence d'évènements ou de stimuli dans les lobes temporaux médians.*

Lorsqu'un participant voit un objet à partir d'une séquence apprise, le cortex périrhinal donnerait la priorité aux caractéristiques visuelles et sémantiques de l'objet actuel, ainsi qu'à sa position temporelle. Le cortex parahippocampique, à son tour, est supposé représenter de manière préférentielle la structure de la séquence (c'est-à-dire cinq objets présentés successivement) et la position de l'objet actuel dans cette séquence (indiquée par la case rouge) par rapport au passé (case noire) et au futur (case grise en pointillés). L'hippocampe est supposé former une représentation contextuelle spécifique de chaque élément par rapport aux éléments passés et futurs de la séquence. Il devrait également générer des prévisions des éléments de séquence à venir, comme indiqué par les flèches. B - Modèle hypothétique de l'implication des régions néocorticales dans la représentation de la séquence. Un réseau médial postérieur étendu (PM; cercles bleus) qui inclut le cortex parahippocampique, le cortex rétrosplénial, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et le gyrus angulaire qui traitent les épisodes partageant une trame ou une structure comme d'événements (par exemple, la séquence typique d'événements que l'on peut rencontrer lors d'une sortie au restaurant). Un réseau temporal antérieur (AT; cercles rouges) qui comprend le cortex périrhinal, le cortex orbitofrontal latéral, temporopolaire et fusiforme, ainsi que l'amygdale traite les représentations propres aux caractéristiques perceptuelles et sémantiques de l'objet, ainsi que sa pertinence et sa signification motivationnelle. On suppose que les cortex préfrontaux ventromédiaux et dorsolatéraux (cercles verts) traitent préférentiellement des informations issues de prédictions basées sur les séquences, pertinentes pour des objectifs, la sélection d'actions ou la prise de décision.

### **Pas de préscience sans atteinte de l'hippocampe ?**

On peut logiquement penser que cet agencement séquentiel temporel des éléments propres à toute expérience est dysfonctionnel chez la cas que nous rapportons de la patiente OHVR, dont la mémoire épisodique est sévèrement atteinte et les hippocampes très altérés, alors que le traitement périrhinal et le traitement parahippocampique restent fonctionnels. Bien sûr nous n'avons pas proposé de tâche mnésique, avec présentation et étude des séquences d'objets à OHVR. Si elle ne décrit pas et ne se plaint pas de difficultés à imaginer le futur, à se projeter dans sa vie familiale, nous n'avons pas suffisamment exploré chez elle ses capacités projectives.

Mais au vu des rôles inférés à l'hippocampe dans ces projections futures et l'organisation temporelle et contextuelle des représentations mnésiques, nous faisons l'hypothèse que la préscience pourrait n'apparaître qu'avec l'association d'une atteinte hippocampique avec préservation en parallèle des sous-structures hippocampiques (cortex périrhinal et parahippocampique).

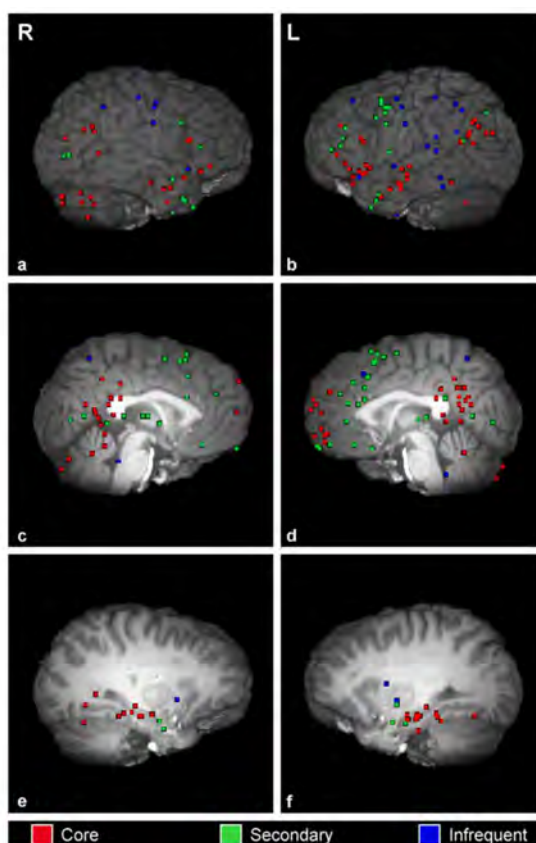
Une hypothèse uniciste pourrait donc être qu'en parallèle de l'atteinte des structures sous-hippocampiques comme nous l'avons énoncé précédemment à l'origine du sentiment de familiarité erronée et des déjà-vu purs qu'elle peut ressentir, c'est le degré d'atteinte associée de l'hippocampe, la structure codant l'agencement séquentiel temporel des éléments propres à toute expérience, qui détermine un sentiment de préscience se surajoutant aux phénomènes précédents.

### **1.5. Des résultats cohérents avec la *fingerprint hypothesis***

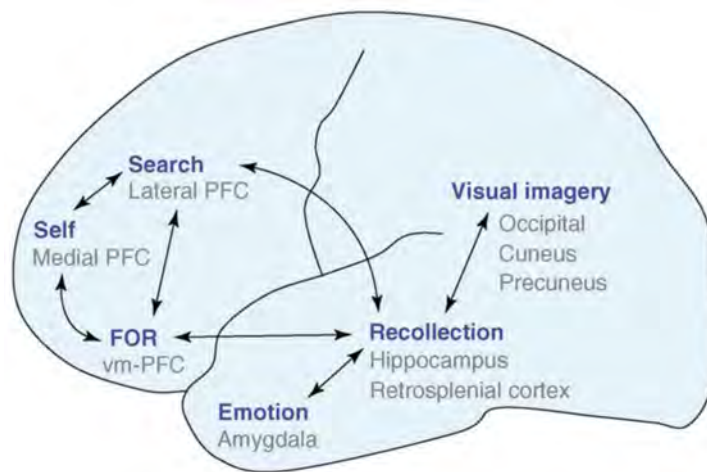
Nous l'avons vu en introduction, tout acte cognitif correspondrait à l'émergence d'une assemblée neuronale distribuée spécifique transitoire et synchrone caractérisée par le niveau de synchronie de ses constituants (Varela et al., 2001). Les interactions, dont la synchronisation, se font à la fois à un niveau local et à large échelle entre différentes régions cérébrales (van den Heuvel & Sporns, 2013). Les oscillations constituent ainsi un des mécanismes neuronaux clés dans le stockage et la récupération au sein de la mémoire à long terme (Fell & Axmacher, 2011). Mais peu de travaux ont étudié spécifiquement les patterns oscillatoires propres au rappel en mémoire autobiographique.

Les corrélats neuronaux de la mémoire autobiographique ont surtout été étudiés via l'IRM fonctionnelle, donc avec une méthodologie de faible résolution temporelle (Svoboda et al., 2006), **Figure 26**. Dans une revue se basant sur différents résultats obtenus en imagerie fonctionnelle, Cabeza et Saint Jacques (2007) proposent un modèle de corrélats neuronaux permettant la récupération des souvenirs autobiographiques (**Figure 27**). Selon ces auteurs, le rappel indirect d'un souvenir, en suivant un indice de récupération, ferait d'abord intervenir des processus stratégiques de recherche

qui sont médiés par le cortex préfrontal latéral gauche (recherche et contrôle des informations récupérées dans les régions postérieures par le cortex préfrontal ventrolatéral, et manipulation de l'information en mémoire de travail par le cortex préfrontal dorsolatéral). Ils interagissent avec des processus de référence à soi via le cortex préfrontal médial. L'interaction entre ces deux types de processus aboutit à la récupération d'un évènement spécifique localisé dans le temps et l'espace. La recollection qui est médiée par l'hippocampe et par le cortex rétrosplénial serait augmentée par des processus émotionnels qui surviendraient dans l'amygdale et une imagerie visuelle qui prendrait naissance dans les régions occipitales du précunéus et du cunéus. Très fréquemment, ces processus de récupération peuvent ne pas atteindre la bonne « cible », c'est à dire le bon souvenir et être erronés. Les souvenirs épisodiques impliqueraient donc des processus d'exactitude et de cohérence de soi (FOR, feeling of rightness) qui seraient dépendants du cortex préfrontal ventromédian (Moscovitch & Winocur, 2002). Bien que certaines autres régions soient très probablement impliquées, les auteurs présentent les régions précédentes comme les composants principaux de ce réseau de recherche et de récupération en mémoire épisodique autobiographique.



**Figure 26 : Les principaux composants du rappel en mémoire autobiographique.**  
 Les pics d'activation significatifs au travers des différentes études en imagerie fonctionnelle traitant du rappel en mémoire autobiographique sont représentés (les nœuds centraux apparaissent en rouge, les nœuds secondaires en bleu et en vert sont représentées les régions les moins fréquemment activées, avec de haut en bas les plans latéraux, médiaux et latéraux sous-corticaux. R : Right (droite), L : Left (gauche). (Svoboda et al., 2006)



*Figure 27 : Une description schématique et simplifiée des principaux composants du rappel en mémoire autobiographique (Cabeza & Jacques, 2007).*

Les données électrophysiologiques sont encore plus rares. L'une des premières études électrophysiologiques à s'intéresser spécifiquement à la dynamique du rappel en mémoire autobiographique est celle de l'équipe de Conway (Conway et al., 2003). Les changements de potentiels corticaux lors de la génération d'un souvenir sur mot-indice en EEG de surface montrent une activation prédominante initiale dans le cortex frontal gauche pour aboutir à la formation du souvenir, puis l'activation augmente dans les réseaux postérieurs de l'hémisphère contralatéral (cortex temporal et occipital droits) et se maintient pendant que l'événement est « visualisé mentalement » et maintenu consciemment. Dans une autre étude, des enregistrements intracrâniens par microélectrodes au sein du cortex entorhinal humain ont été réalisés pendant une recherche en mémoire autobiographique lors de la présentation d'un indice aboutissant à la recollection de souvenirs remontant à plus de dix ans (Steinvorth et al., 2010). Les oscillations gamma prédominaient dans les couches superficielles à projections hippocampiques et recevant des afférences néocorticales. Cette augmentation de puissance dans la bande gamma apparaissait très précocement lors de la présentation de l'indice et se prolongeait tout au long du rappel. Pour les auteurs, elles reflèteraient la correspondance entre la phrase indice et les représentations de la mémoire à long terme, pour que celles-ci soient réexploitées pour « produire » la réminiscence. L'augmentation de la puissance thêta prolongée tout au long du rappel prédominait dans les couches à projection néocorticales. Ces oscillations thêta, enregistrées simultanément dans les cortex préfrontaux et temporaux, reflèteraient les processus de transfert d'informations entre la formation hippocampique et les aires corticales associatives quand le sujet essaie de se rappeler le souvenir autobiographique, en synchronisant l'activité d'aires cérébrales éloignées. Enfin une plus grande synchronisation dans la bande thêta serait prédictive d'une imagerie visuelle plus détaillée lors du rappel de souvenirs **autobiographiques** épisodiques.

En parallèle des travaux ayant analysé le signal chez trois patients ayant rapporté des réminiscences de souvenirs autobiographiques sémantiques après une SEIC (Jacobs et al., 2012; Barbeau et al., 2005a; Bartolomei et al., 2016;), il s'agit des rares données électrophysiologiques des corrélats du rappel en mémoire autobiographique.

### Les réminiscences induites sont l'une des rares preuves supportant l'hypothèse des fingerprints

Par une capture des réminiscences induites par les SEIC et par les analyses par corrélation non linéaire (**Etude 5**), nous avons caractérisé électrophysiologiquement les états cérébraux correspondant à l'ecphorie et la recollection de plusieurs souvenirs autobiographiques, qu'ils soient épisodiques ou sémantiques, chez plusieurs patients.

Nous démontrons qu'une augmentation du couplage fonctionnel lors des réminiscences ne se limite pas à la bande de fréquence thêta. Nous observons aussi une augmentation significative de connectivité dans des régions temporales étendues dans la bande alpha, par rapport à l'état initial et aux autres types de SEIC qui n'ont pas induit de souvenirs. Tout comme dans la bande de fréquence thêta, la connectivité n'était pas homogène dans l'alpha mais variait en fonction des différents types de réminiscences.

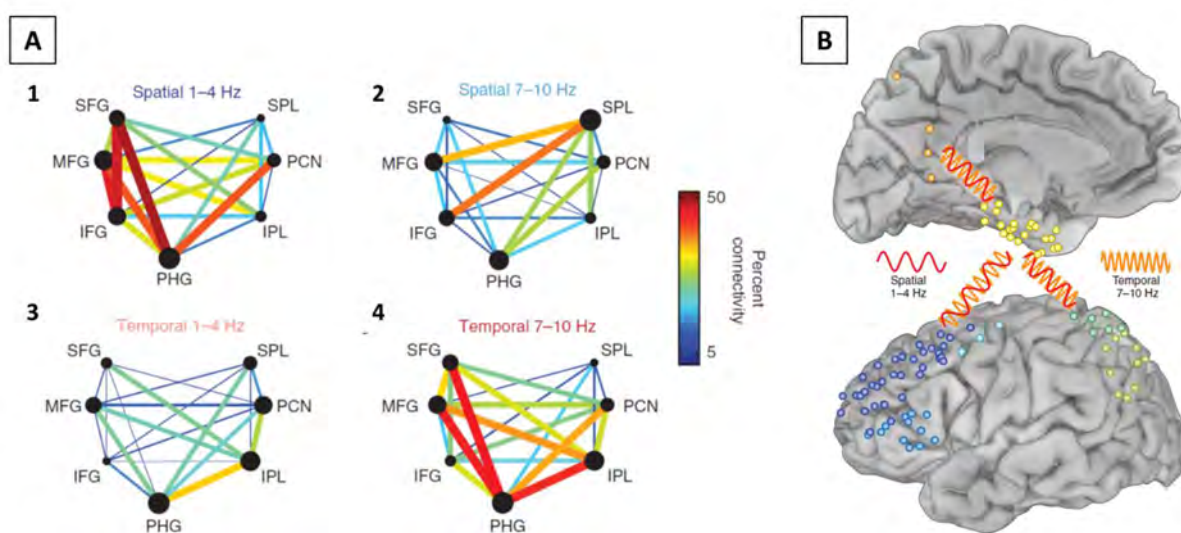
Ces résultats sont concordants avec *l'hypothèse des « fingerprints »*, selon laquelle différents processus cognitifs pourraient se manifester sous forme de patterns fréquentiels de synchronisation de phase interrégionale, distincts et spécifiques, dans des réseaux à grande échelle composés des mêmes régions cérébrales et mis en jeu simultanément ((Ekstrom et al., 2011; Siegel et al., 2012). Chacun de ces patterns fréquentiels supporterait une information différente contenue dans le souvenir.

Nos souvenirs en particulier les plus complexes comme les souvenirs autobiographiques sémantiques et épisodiques seraient en quelque sorte « multi-étagés » (« *multiplexed memories* »), et non limités à une synchronisation dans une bande de fréquence spécifique comme le thêta (Knight & Eichenbaum, 2013; Watrous & Ekstrom, 2014), **Figure 28**.

Les souvenirs épisodiques sont composés de divers détails temporels et spatiaux. Ainsi, l'ecphorie en mémoire autobiographique épisodique pourrait nécessiter une synchronisation simultanée dans des différentes bandes de fréquence, thêta et alpha, de structures temporelles éparses mais similaires.



Une expérience en EEG intracrânien, basée sur une tâche de navigation dans un environnement virtuel, permettant l'étude dissociée de la récupération du contexte spatial et temporel, a montré que différentes bandes de fréquences permettaient la mémorisation d'informations spatiales (1–4 Hz) et d'informations temporelles (7–10 Hz) dans des réseaux constitués des mêmes hubs (Watrous et al., 2013). Les réseaux associés à ces différentes bandes de fréquences partagent certains pôles majeurs mais la connectivité repose sur des bandes de fréquences distinctes pour les deux types d'informations: pour le rappel des informations spatiales (la région parahippocampique – le cortex préfrontal – le précuneus) et pour le rappel des informations temporelles (la région parahippocampique, le cortex préfrontal et le lobule pariétal inférieur), **Figure 28 et 29**.

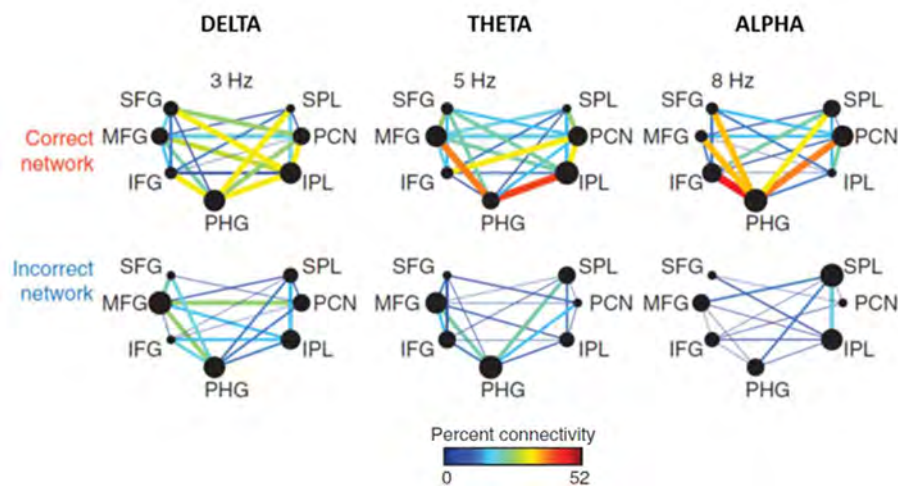


**Figure 28 : Multiplexed memories hypothesis.**

A – Réseaux correspondant au rappel spatial et au rappel temporel dans les bandes de 1–4-Hz et de 7–10-H, obtenus lors d'une tâche de navigation dans un environnement virtuel permettant de distinguer les composantes temporelles et spatiales des événements rappelés. Nombre total de connexions, exprimé en pourcentage de connectivité, entre les différents nœuds (SFG : gyrus frontal supérieur, MFG, gyrus frontal moyen, IFG, gyrus frontal inférieur, PHG : gyrus parahippocampique, IPL : lobule pariétal inférieur, NCP : précuneus, SPL : lobule pariétal supérieur). Les couleurs les plus chaudes indiquent une plus grande connectivité, le diamètre de chaque nœud indique le nombre relatif de connexions pour cette fréquence et cette condition dans un réseau spécifique (Watrous et al., 2013). B- Les sites d'enregistrement sous-jacents individuels de chaque patient étudié par Watrous et al. (2013) (bleu : préfrontal, vert : pariétal, orange : précuneus, jaune : parahippocampique). Les oscillations rouges (1-4 Hz) représentent la cohérence (synchronisation de phase) entre les régions cérébrales pendant le souvenir d'informations spatiales. Les oscillations oranges (7–10 Hz) représentent la cohérence entre ces régions pendant le souvenir d'informations temporelles, au sein du même réseau (Knight & Eichenbaum, 2013).

Persistent plusieurs incertitudes pour lesquelles nous devons mener des analyses complémentaires. Si les principales augmentations de connectivité ont été observées dans des plages spectrales similaires à celles de l'étude de Watrous et al. (2013), nous ne sommes pour l'instant pas en mesure de préciser quels types d'informations correspondent à chacune de ces bandes de fréquence. Il nous est impossible de préciser s'il existe un rôle différentiel propre à chacune de ces

bandes de fréquence, comme par exemple un rôle inhibiteur de l'alpha dans certaines structures du lobe temporal, pour permettre l'émergence d'informations par une synchronisation d'autres régions dans une autre bande de fréquence. Notre modèle d'étude sur des réminiscences induites par des SEIC ne permettra vraisemblablement pas d'obtenir des réponses à ces questions. En revanche, des analyses complémentaires s'inspirant des théories des graphes sont en cours pour tenter de préciser s'il existe un différentiel de hubs préférentiellement concernées par la synchronisation thêta et la synchronisation alpha, notamment entre les structures temporales latérales et les structures temporales médiales et en fonction du type de souvenir. Il est par exemple primordial de préciser l'importance de la synchronisation au niveau des différentes structures temporales latérales entre elles ou entre les structures médiales et latérales selon la nature qualitative de la réminiscence. En effet, d'autres travaux suggèrent qu'une désynchronisation alpha/bêta néocorticale doit interagir avec une synchronisation thêta/gamma hippocampique pour aboutir à un encodage réussi de nouveaux souvenirs ou au rappel de souvenirs épisodiques (Griffiths et al., 2018; Hanslmayr et al., 2016). La moindre interférence dans ces interactions aboutirait à la production de souvenirs fragmentaires.



**Figure 29: Une synchronisation au sein d'un même réseau mais avec un pattern différent pour les fréquences delta, theta et alpha (Watrous et al., 2013).**

Nombre total de connexions, exprimées en pourcentage de connectivité, entre les différents nœuds (SFG : gyrus frontal supérieur, MFG, gyrus frontal moyen, IFG, gyrus frontal inférieur, PHG : gyrus parahippocampique, IPL : lobule pariétal inférieur, NCP : précunéus, SPL : lobule pariétal supérieur) pour les réseaux correspondant à un rappel correct et à un rappel incorrect dans les bandes de fréquence à 3, 5 et 8 Hz (pour la même tâche de navigation dans un environnement virtuel que la figure 28). Les couleurs les plus chaudes indiquent une plus grande connectivité, le diamètre de chaque nœud indique le nombre relatif de connexions pour cette fréquence et cette condition dans un réseau spécifique.

## 1.6. Existence physique du souvenir des rêves

Etudier le contenu et le rappel des rêves s'est jusqu'à maintenant basé sur trois techniques méthodologiques : les questionnaires rétrospectifs, les agendas de rêves ou des interviews prospectifs au moment de réveils provoqués à certains stades de la nuit couplés à une polysomnographie (Robert & Zadra, 2008). Mais ces méthodes souffrent de certains biais : les deux premières sont particulièrement sujettes à une influence possible de l'activité quotidienne venant « polluer » les caractéristiques quantitatives et qualitatives des rêves (Mangiaruga et al., 2018). Et les études en laboratoire sur le sommeil peuvent affecter le contenu du rêve avec une incorporation d'éléments du cadre expérimental (Schredl & Whittman, 2005).

Il existe peu d'études des corrélats anatomiques et électrophysiologiques des rêves. Mais il s'agit soit de données en IRM fonctionnelle, soit de données électrophysiologiques en EEG de scalp qui n'atteignent pas la précision de l'EEG intracrânien (Esposito et al., 2004 ; Marzano et al., 2011), soit les protocoles se basent sur les stades de sommeil (en opposant le sommeil paradoxal au sommeil non paradoxal, en inférant implicitement le rêve au sommeil paradoxal) et ne prennent donc pas vraiment en compte le contenu du rêve (Hobson, 2009). Beaucoup de travaux se sont focalisés sur le sommeil paradoxal, en occultant le fait qu'une portion des rêves surviennent aussi dans le sommeil non paradoxal (Hobson, 2009). Les études en SEEG sont encore plus rares (Fell et al., 2006).

Ces réminiscences de rêves, les déjà-rêvés, offrent donc une opportunité unique d'accéder au contenu des rêves mais peuvent questionner sur leur véracité et leur lien avec des rêves réels. Encore plus que pour les réminiscences d'événements de vie ou de souvenirs sémantiques, pour lesquelles il est possible d'obtenir auprès de l'entourage ou dans la masse d'information culturelle des preuves aidant à croire en leur véracité, le déjà-rêvé peut faire douter de la réalité du rêve rappelé. Mais il a été démontré que des rêves pouvaient être rappelés de manière différée (le matin suivant) sans changement substantiel dans la quantité d'information ou l'ordre séquentiel des événements, comparativement à un rappel immédiat (juste après la nuit au cours de laquelle le rêve a eu lieu) (Cipolli & Poli, 1992; Cipolli et al., 1992) et malgré le visionnage de courts films quelques heures avant, donc une tâche interférentielle (Montangero et al., 2003). De plus, les rêves peuvent persister en mémoire même s'ils n'ont pas été verbalisés le matin même (Cipolli et al., 1992). En EEG de scalp, une diminution de la puissance alpha (8-12 Hz) en temporo-pariétal pendant le sommeil non paradoxal, et une augmentation de puissance dans la bande thêta (5-7 Hz) au cours des 5

dernières minutes de sommeil paradoxal sont prédictives du rappel ultérieur de rêve (Esposito et al., 2004 ; Marzano et al., 2011). **Le rappel de rêve existe donc bien, même à distance du rêve. Il pourrait donc logiquement, comme les réminiscences d'événements réels, être induit par des SEIC éloignées dans le temps.**

De plus, le rappel de ces rêves semble reposer sur des mécanismes comparables à ceux du rappel en mémoire déclarative épisodique de la veille (De Gennaro et al., 2011; Scarpelli et al., 2015, 2017; Mangiaruga et al., 2018).

**Tout d'abord, les supports du rêve se superposeraient avec le réseau par défaut, lui-même centré autour des deux nœuds que sont le cortex préfrontal médial et la région hippocampique, tout comme dans les tâches d'introspection et le rappel en mémoire autobiographique.** Il existerait toutefois des augmentations et des diminutions de connectivité entre ces différents nœuds propres au rêve avec une organisation en deux sous-systèmes. Un premier système, *le système de simulation*, centré par la formation hippocampique, supporterait l'activité onirique et serait plus actif pendant le sommeil paradoxal que pendant le sommeil non paradoxal (Nir & Tononi, 2010; William Domhoff, 2011). Tandis qu'un second système, *le système de référence à soi*, centré par le cortex préfrontal médial et dont la connectivité serait partielle dans le sommeil paradoxal, serait responsable du défaut insight et de l'acceptation erronée du rêve comme une cognition éveillée (Koike et al., 2011). Les activités mentales pendant le rêve (Nir & Tononi, 2010; Cipolli et al., 2017) nécessiteraient alors (1) une activation de l'amygdale, du cortex cingulaire antérieur et du cortex orbitofrontal pour ses composantes émotionnelles, (2) une activation du cortex occipito-temporal pour l'imagerie visuelle, (3) une relative hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral pour les altérations du raisonnement logique et enfin (4) une activation des régions mésio-temporales, en particulier l'hippocampe, pour le contenu en lien avec les souvenirs épisodiques qu'ils soient récents et anciens.

**Mais l'activité du lobe temporal médial semble aussi importante dans l'encodage même des rêves et de leur rappel, et non uniquement dans leur formation.** Chez des sujets épileptiques (étude couplant polysomnographie, EEG intracrânien et IRMf), une augmentation de la cohérence de phase entre l'hippocampe et le cortex rhinal s'est avérée prédictive du rappel des rêves (Fell et al., 2006). La cohérence par synchronisation de phase est plus importante dans l'ensemble des bandes de fréquence (de 1 à 44 Hz), mais plus élevée dans la bande de fréquence thêta, chez les patients qui rapportaient avec succès le rappel de rêves, comparativement à ceux qui ne rappelaient pas de rêve. Ces différences étaient significatives pour les différents stades de sommeil (paradoxal et non paradoxal). Cette synchronisation illustre la consolidation du *contenu* de nos rêves, voire de

*l'expérience* de nos rêves, car elle rejoint des résultats similaires obtenu dans la formation de souvenirs en veille : une synchronisation de phase hippocampo-rhinale existe en veille dans la bande thêta et est prédictive d'un encodage mnésique réussi (Mormann et al., 2007; Fell & Axmacher, 2011). L'encodage des informations épisodiques de nos rêves pourrait donc partager les mêmes mécanismes électrophysiologiques que l'encodage d'autres informations épisodiques d'événements « réels » en veille.

### **Le déjà-rêvé : une illustration des multiples intérêts des SEIC malgré leur sous-utilisation**

**L'Etude n°2 : Déjà-rêvé: Prior dreams induced by electrical brain stimulations** est la première étude à démontrer que le déjà-rêvé peut-être un phénomène expérientiel spécifique induit par les SEIC.

**Le déjà-rêvé se révèle très rare.** Nous avons toutefois identifié 7 déjà-rêvés parmi 45 réminiscences d'un autre type dans notre propre base de données, ce qui est une proportion plus importante que dans la littérature. Une telle discordance suggère une sous-estimation de la prévalence du déjà-rêvé, à la fois par des cas non rapportés ou par un amalgame avec les autres phénomènes expérientiels. D'autres travaux restent nécessaires pour évaluer sa réelle prévalence dans le cadre des crises épileptiques spontanées, dans d'autres cadres pathologiques et son existence ou non chez le sujet sain.

**Le déjà-rêvé pourrait être une approche intéressante pour participer à la compréhension des rêves, de leur contenu et de la mémoire des rêves.** Les localisations des SEIC en fonction des sous-types de déjà-rêvés (épisodique ou familiers), majoritairement temporales médiales sont cohérentes avec les bases neuro-anatomiques connues de la production et du rappel des rêves, et avec les corrélats de l'encodage de nos souvenirs en mémoire à long-terme.

**Le déjà-rêvé induit par les SEIC, en permettant la capture et la délimitation avec une forte résolution temporelle de phénomènes impossibles à reproduire ou difficiles à isolée en laboratoire, illustre les nombreux intérêts que représente l'étude des SEIC en général.**

Malgré leurs limites inhérentes (unicité, rareté), elles s'avèrent être une approche complémentaire des autres techniques plus répandues (tâches cognitives, imagerie fonctionnelle, étude de cas cliniques...) :

- pour l'étude de la mémoire à long-terme dans le cas des réminiscences induites
- pour l'étude des corrélats physiologiques des rêves et de leur mémorisation pour le déjà-rêvé.

## 2. Qu'apprenons-nous de plus sur la modulation des réseaux mnésiques par les SEIC ?

Les SEIC induisant des réminiscences restent exceptionnelles. Par l'étude 1, nous avons pu estimer leur prévalence de 0,3% à 0,59% de toutes les SEIC appliquées. Cette faible prévalence témoigne de notre absence de maîtrise de l'activation des réseaux mnésiques par la SEIC. Bien sûr à l'issue de cette thèse, nous ne sommes toujours pas en mesure de fournir la combinaison précise des paramètres qui permettraient à la SEIC d'activer nos réseaux mnésiques de manière reproductible. Toutefois, nous avons pu faire émerger des informations primordiales sur certains paramètres de ces SEIC.

### 2.1. L'influence du paramètre localisation

#### 2.1.1. Sur la nature qualitative du phénomène expérientiel

Nous avons pu démontrer par les **Etude n°1** et **Etude n°2** que la nature qualitative des souvenirs dépend largement du site de SEIC (**cf paragraphe J.1.1**). Une telle influence de la SEIC sur la nature qualitative d'un phénomène expérientiel n'avait été démontrée que dans le cadre d'une distinction entre le déjà-vu et les réminiscences (Bartolomei et al., 2004), mais pas au sein même des réminiscences. Nos résultats démontrent que **la SEIC n'active pas de manière purement aléatoire les réseaux mnésiques, mais qu'elle pourrait les activer de manière prédictible, selon la structure que l'on choisit de stimuler**. Ils viennent donc réfuter les hypothèses qui suggèrent que le type d'expérience induite et rapportée est en lien avec des facteurs idiosyncratiques propres au patient, comme sa personnalité et son état psychique au moment de la stimulation (Halgren et al., 1978; Chauvel, 2014).

#### 2.1.2. Des portes d'entrée préférentielles vers les réseaux mnésiques

La neuromodulation d'une manière générale multiplie les cibles étudiées pour activer le réseau dont elles font partie, avec l'hypothèse qu'il existerait de multiples « voies d'accès » pour que la SEIC influe sur l'ensemble du réseau (**cf. paragraphe A.5.1**).

A notre connaissance aucun autre travail scientifique n'est en mesure à ce jour :

- de préciser que toutes les structures des réseaux mnésiques peuvent être stimulées efficacement,
- de préciser qu'une structure pourrait être plus efficace qu'une autre pour activer les réseaux mnésiques, un peu de la même manière que dans la maladie de Parkinson stimuler le noyau sous-thalamique est plus efficace sur l'akinésie, alors que stimuler le globus pallidum interne est plus efficace sur les tremblements (Benabid, 2003; Benabid et al., 2009).

Gloor postulait que la matrice de populations neuronales sous-tendant les réminiscences induites pouvait être activable par n'importe laquelle de ses sous-unités. Nos différentes études démontrent que ce n'est pas tout-à-fait vrai. Quelques rares cas dans la littérature (Moriarty et al., 2001) illustrent la possibilité d'induire une même réminiscence par des localisations différentes, mais nous n'avons jamais pu observer ce résultat dans notre base de données. Et si plusieurs hubs du réseau mnésique (donc l'équivalent de plusieurs sous-unités de la matrice de Gloor) apparaissent « activables » comme l'amygdale, l'hippocampe, le gyrus occipito-temporal :

- 1- **il existe indéniablement des voies d'accès préférentielles, plus facilement activables pour induire le rappel d'un souvenir. Le cortex rhinal** étant la structure la plus fréquemment à l'origine des réminiscences induites avec les macroélectrodes actuelles de SEIC. **Le cortex temporal latéral** semblait l'être à l'époque de Penfield mais avec des paramètres et un contexte de SEIC bien différents et finalement assez éloignés des procédures actuelles.
- 2- **il existe des portes « fermées » à la neuromodulation des réseaux mnésiques.** Nos travaux font émerger certaines structures, comme le cortex cingulaire antérieur et surtout **la région cingulaire postérieure (RCP)** au sein desquelles les SEIC n'induisent jamais de réminiscence, alors qu'il s'agit de structures-clé du circuit de Papez, au centre du réseau de la mémoire épisodique.

Les effets opposés des SEIC du cortex rhinal et de la RCP ouvrent donc la discussion sur la nature de la ou des structure(s) qui mérite(nt) d'être privilégiée(s) par la SEIC.



### 2.1.2.1. Est-il suffisant de stimuler des structures hautement connectées ?

D'un point de vue architectural et anatomique, le cortex rhinal et la RCP semblent au premier abord être des cibles idéales de la neuromodulation, car elles sont toutes les deux fortement connectées à de multiples autres régions corticales et sous-corticales. Elles sont considérées comme des hubs de différents réseaux avec une appartenance conjointe à différents systèmes (Sporns, 2014) :

- la RCP est intégrée dans le système limbique (le grand lobe limbique de Broca d'un point de vue neuroanatomique) et dans le réseau par défaut (DMN) (Raichle et al., 2001; Buckner et al., 2008; Fransson & Marrelec, 2008; Hagmann et al., 2008).
- le cortex rhinal (périorhinal en particulier) fait partie lui aussi du système limbique (le grand lobe limbique de Broca) et il appartient simultanément à la voie visuelle ventrale (Bachevalier & Mishkin, 1986; Murray & Bussey, 1999).

**La région cingulaire postérieure** comprend le cortex cingulaire postérieur (CCP) et le cortex rétrosplénial (CRS). Les travaux cytologiques et en imagerie fonctionnelle de Vogt et al. (Vogt et al., 1987, 1995, 2006) ont permis d'avancer dans la connaissance de l'architecture du CCP qui s'avère inclure deux subdivisions cytoarchitectoniques aboutissant à une dualité fonctionnelle. On distingue ainsi un CPP ventral (vCPP, aire 23 de Brodmann) et un CPP dorsal (dCCP, aire 31 de Brodmann). Les deux subdivisions reçoivent des afférences différentes des voies visuelles respectivement ventrales et dorsales. Le vCPP possède principalement des interactions avec le cortex cingulaire subgénual afin de permettre le traitement des émotions, des informations et des objets, tous en lien avec le self d'un individu. Tandis que le dCCP possède des interactions préférentielles avec la région motrice cingulaire antérieure et participe à l'orientation du corps dans l'espace. Le CRS (aires 29 et 30 de Brodmann), surtout sur la base de travaux chez le singe, a majoritairement des connexions réciproques avec trois régions : la formation hippocampique (subiculum, presubiculum et parasubiculum), la région parahippocampique (dont le cortex entorhinal) et le thalamus (noyaux antérieur et dorso-latéral) (Kobayashi & Amaral, 2003; Vann et al., 2009; Aggleton et al., 2014).

Concernant la connectivité avec le lobe temporal, il existe des connexions structurelles du CRS et du CCP ventral vers le lobe temporal médial, alors qu'on compte des connexions du CCP dorsal principalement vers le cortex préfrontal médial au travers du faisceau cingulaire (Greicius et al., 2009). L'équipe d'Andrews-Hanna insistent sur un fractionnement du DMN et son organisation centrale autour de deux nœuds : la RCP et le cortex préfrontal médial antérieur (Andrews-hanna et al., 2010).

Ce réseau central s'active lorsque le sujet prend des décisions affectives ou en lien avec le self. Il interagit avec deux sous-systèmes. Un sous-système comprend le pôle temporal, la jonction pariéto-temporale, le cortex préfrontal médial dorsal et le cortex temporal latéral. L'autre sous-système est centré sur le lobe temporal médial avec la formation hippocampique, le lobule pariétal inférieur, le cortex parahippocampique, le cortex préfrontal médial ventral et le cortex rétrosplénial. C'est ce dernier qui serait spécifiquement engagé dans la construction de scènes mentales basées sur nos souvenirs.

**Le cortex rhinal** reçoit des afférences d'origine multiples d'aires sensibles associatives unimodales ou polymodales (pour revue (Barbeau et al., 2004)). Sur la base de travaux chez le singe, plus de 60 % des afférences du cortex périrhinal proviennent des aires associatives visuelles inféro-temporales (Suzuki, 1996; Suzuki & Amaral, 1994a) puis ce sont des afférences du cortex parahippocampique (25%). Dans des proportions beaucoup moins importantes, il reçoit des afférences des autres régions sensorielles (le cortex insulaire somatosensoriel, le gyrus temporal supérieur auditif, les cortex olfactifs et gustatifs (Gloor & Guberman, 1997), ou encore du lobe frontal orbitaire, de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur. Les efférences du cortex périrhinal sont principalement dirigées vers le cortex entorhinal (Suzuki & Amaral, 1994b; Gloor & Guberman, 1997; Burwell, 2006). Il envoie dans une moindre mesure des efférences vers les régions orbito-frontales (Baylis et al., 1995), vers le noyau dorso-médian du thalamus (Aggleton & Brown, 1999), vers l'amygdale (Suzuki, 1996), très peu vers le cortex parahippocampique. Il n'est pas seulement une voie de relais vers la formation hippocampique puisqu'il projette également des efférences sur lui-même ainsi qu'en retour vers le néocortex (Lavenex & Amaral, 2000; Lavenex et al., 2002). Surtout, il existe une réelle asymétrie dans la réciprocité de ces connexions : le cortex périrhinal a de nombreuses afférences provenant d'aires corticales sensibles et des interconnexions avec les autres structures du lobe temporal, mais il projette en retour d'avantage d'efférences vers le cortex qu'il n'en reçoit, comprenant même des régions corticales dont il ne reçoit aucune afférence (Lavenex et al., 2002; Suzuki & Naya, 2014).

Il est donc tentant d'émettre l'hypothèse que stimuler ces hubs – ces nœuds hautement connectés et centraux dans la topologie globale de différents réseaux – pourrait avoir des conséquences propagées sur tout un réseau, en particulier celui de la mémoire épisodique. La RCP et le cortex rhinal toutes les deux de structures hautement connectées, intégrées dans des systèmes

fonctionnels différents, mais appartenant au de la mémoire à long-terme. Pourtant l'efficacité des SEIC y est radicalement différente.

Alors que nous démontrons une haute rentabilité des SEIC du cortex rhinal pour l'activation des réseaux mnésiques, nous n'avons recensé aucun souvenir induit par des SEIC de la RCP. L'absence d'efficacité clinique de la SEIC de la RCP a déjà été montrée dans 3 études, mais toujours avec une approche régionale, en comparant les SEIC de la RCP soit avec celles du reste de l'ensemble de la région cingulaire (Caruana et al., 2018) soit dans une région pariétale étendue (Balestrini et al., 2015; Foster & Parvizi, 2017). Mais notre étude 6 est la première à proposer une approche globale par réseau et une comparaison de l'efficacité des SEIC dans les différents hubs du circuit de Papez.

**Une haute connectivité de la cible, d'un point de vue anatomique et fonctionnel, n'apparaît donc pas suffisante pour une efficacité des SEIC et une activation de l'intégralité des réseaux de la mémoire déclarative, avec la réserve que nous n'avons étudié que des phénomènes en lien avec le rappel mnésique et non l'encodage.**

#### **2.1.2.2. Pour quelles raisons une telle hétérogénéité au sein des différents hubs du réseau de la mémoire épisodique ?**

Plusieurs hypothèses peuvent être soulevées :

a. **On pourrait nous opposer dans un premier temps le fait que la RCP est moins stimulée que les autres régions cérébrales.** En effet la prévalence générale des SEIC à l'origine des réminiscences est très basse (0.3% à 0.59% de toutes les SEIC appliquées, se reporter à l'étude 1 pour plus de détails). Dans l'étude 6, nous n'avons collecté que 93 SEIC dans la RCP, parmi les 3536 SEIC de notre centre. Si nous considérons les subdivisions anatomiques de la RCP, les taux de SEIC sont encore plus bas pour le CRS, puisque nous avons recensé une nette majorité de SEIC dans le CCP (dorsal et ventral). Malgré tout, au-delà de notre base de données, une revue exhaustive de la littérature sur 80 ans de SEIC ne nous a pas permis de recenser de SEIC de la région cingulaire postérieure induisant des souvenirs, ce qui conforte l'hypothèse que la SEIC de la PCR est inefficace. Il serait toutefois nécessaire de continuer cette étude avec l'intégration des données d'un ou de plusieurs autres centres d'épilepsie afin d'augmenter la puissance statistique de nos résultats et confirmer l'hypothèse que la SEIC de la région cingulaire postérieure ne permet pas l'induction de souvenir.

**b. Peut-être que les SEIC ne visent pas la bonne cible au sein d'une structure fonctionnellement très hétérogène.** Nous avons précédemment détaillé les subdivisions anatomiques de la RCP et des systèmes de connexion propres au CCP et CRS. Dans l'étude 6, nous avons recensé une nette majorité de SEIC de l'aire 23 de Brodmann, donc dans le CCP. Dans les limites des déformations inhérentes aux recalages des IRM encéphaliques individuelles de chaque sujet dans des systèmes standardisés (référentiel MNI), il n'est pas certain que nous ayons recensé des SEIC strictement limitées au cortex rétrospécial. Aurait-il fallu stimuler de façon préférentielle le CRS ?

Il persiste encore quelques incertitudes sur le rôle de chaque subdivision fonctionnelle de la RCP, notamment dans leur implication spécifique dans la mémoire épisodique. Certains auteurs associent ainsi la recollection avec le cortex cingulaire postérieur (Skinner & Fernandes, 2007; Summerfield et al., 2009); alors que d'autres ne l'attribuent qu'au cortex rétrospécial (Steinvorth et al., 2006; Cabeza & Saint-Jacques, 2007). Dans le modèle proposé par Cabeza et Saint-Jacques (**Figure 27**), seul le cortex rétrospécial et non le cortex cingulaire postérieur est relié à la recollection. Mais plusieurs autres études convergent vers une activation du cortex cingulaire postérieur lors du rappel en mémoire autobiographique (Andreasen et al. 1995, Svoboda et al. 2006). On trouve néanmoins des données suggérant une implication des deux structures dans la mémoire épisodique, avec la possibilité qu'elles y jouent un rôle différent :

- Il existe d'une part des connexions structurelles du CRS et du CCP ventral vers le lobe temporal médial, et d'autre part des connexions du CCP dorsal vers le cortex préfrontal médial au travers du faisceau cingulaire (Greicius et al., 2009). Le CCP ventral est donc bien connecté aux autres structures du circuit de Papez et il apparaît en parallèle hautement intégré au sein du réseau par défaut et serait donc impliqué dans le rappel mnésique et l'introspection. Alors que le CCP dorsal, au travers de ces connexions avec le cortex préfrontal, est impliqué dans le contrôle attentionnel. On comprend donc que le CCP d'une manière globale, en fonction des interactions entre ses sous-régions régule une balance attentionnelle entre les mondes externe et interne (Leech et al., 2012; Leech & Sharp, 2014).

- Mais la densité des connexions thalamiques antérieures et hippocampiques avec l'aire 29 et 30, donc le CRS, serait plus importante que celle avec le CCP (aire 23) (Kobayashi & Amaral, 2003, 2007; Vann et al., 2009), suggérant que le CRS pourrait être plus impliquée dans les fonctions dépendantes de l'hippocampe. Des déficits en mémoire autobiographique ont été décrits chez des patients avec une atteinte du CRS (Gainotti et al., 1998; Valenstein et al., 1988). Les afférences thalamiques et hippocampiques expliqueraient le rôle du CRS

dans l'accès aux souvenirs de la mémoire à long terme, rejoignant ainsi le modèle de Cabeza et Saint Jacques sur le réseau de la mémoire autobiographique qui lui attribuent un rôle et une activation dans la recollection des souvenirs autobiographiques épisodiques (Cabeza & Saint-Jacques, 2007), **Figure 27**. Mais si le CRS est impliqué dans des tâches de mémoire autobiographique, sa contribution précise du CRS aux détails, au contexte spatial, à la richesse et à la vivacité des souvenirs épisodiques, reste inconnue, tout comme la nature et l'influence des informations ré-entrantes au niveau hippocampique en provenance du CRS.

- Pour ajouter de l'incertitude sur l'implication de chacune des sous-structures, le RSC est souvent « mélangé » avec le CCP. C'est le cas dans la méta-analyse de Svoboda, où la RCP (CRS + CCP) est l'une des régions les plus activées pendant le rappel en mémoire autobiographique (Svoboda et al., 2006). Le CCP est la première région montrant un hypométabolisme avant une atrophie significative dans la maladie d'Alzheimer (Minoshima et al., 1997; Chételat et al., 2003; Choo et al. 2010). Mais ces études mélangent elles-aussi parfois les différentes sous-structures de la RCP : c'est l'aire de Broadmann 31 qui montre un hypométabolisme dans l'étude de Chételat et al. (2003), mais qui peut s'étendre au CRS et au précunéus.

Même si les points de vue sur les rôles des différentes sous-structures de la RCP dans la mémoire autobiographique restent divergents, il existe des arguments pour une implication du CCP ventral et du CRS dans le rappel épisodique. Si nous ne sommes pas certains d'avoir stimulé le CRS, les SEIC que nous avons collectées dans l'étude 6 ciblent au moins le CCP ventral et l'obtention de potentiels évoqués dans l'hippocampe postérieur après certaines SEIC de la RCP signifie que les SEIC ont été capables d'induire des modifications électrophysiologiques au sein du circuit de Papez. Nous avons pour objectif d'effectuer des analyses plus fines des localisations des SEIC pour déterminer avec plus d'exactitude les sous-structures ciblées par la RCP. De plus, là-encore doit se discuter l'intégration des données d'autres centres pour enrichir la cartographie fonctionnelle de la RCP.

c. **Il pourrait s'agir d'un problème de tâche au moment de la SEIC qui n'est pas adaptée pour démasquer des fonctions d'introspection, de projection dans le futur ou de recollection en mémoire autobiographique**, qui sont pourtant des fonctions attribuées à la RCP. Cette hypothèse est avancée par Parvizi et Foster (2017). Mais on peut facilement lui opposer que, dans le cadre de souvenirs induits, la plupart des réminiscences consécutives à des SEIC des autres structures du

circuit de Papez surviennent en dehors de toute tâche mnésique dédiée, et que les SEIC de la RCP se font dans les mêmes conditions que celles du cortex temporal médial.

d. **Une quatrième hypothèse pourrait être une inadéquation des paramètres de SEIC à la structure stimulée.** Dans l'**Etude n°6 : Is the Papez circuit a loop?**, les paramètres de SEIC ne diffèrent pas entre la RCP et le lobe temporal médial. Comme précisé dans le **paragraphe A.5.2.3.4**, il existe des preuves pour une influence du couple paramètre-structure cible sur la possibilité d'obtenir ou non d'un effet de la SEIC (Pouratian et al., 2004; Usui et al., 2008; Oya et al., 2017). Cette hypothèse mérite d'être approfondie par des travaux prospectifs qui cherchent à étudier l'impact d'une adaptation des paramètres électriques en fonction de la structure stimulée. A notre connaissance, de telles études n'existent pas en macrostimulation profonde chez l'Homme. Elles n'ont été que rarement menées en chirurgie éveillée, soit avec un design rétrospectif (Pouratian et al., 2004) soit avec un design prospectif mais un choix binaire de fréquence de SEIC (ex. 50 ou 500 Hz (Usui et al., 2008) ou de mode de SEIC (ex. bipolaire ou monopolaire (Kovac et al., 2014)). Une seule étude prospective a été proposée en électrocorticographie, avec l'application de trois fréquences de SEIC (50, 100 et 200 Hz) mais pour des SEIC qui n'induisaient aucun effet clinique ou comportemental (Oya et al., 2017) et surtout qui n'ont pas cherché à comparer les différents nœuds du réseau mnésique. Les combinaisons adéquates entre les paramètres et la structure ne sont pas connues, puisqu'actuellement le raisonnement clinique se fait de manière grossière avec des dogmes reposant sur des bases empiriques et un faible niveau de preuve, comme par exemple stimuler avec plus d'intensité un cortex associatif que primaire, mais sans autre précision (Trébuchon & Chauvel, 2016). ***Préciser l'impact de ces paramètres en fonction de la localisation de SEIC, en particulier sur les différents nœuds du circuit de Papez est l'un de nos objectifs dans le cadre de l'étude StiMic que nous avons mise en place (cf. paragraphe J.3.3).***

e. **Une dernière hypothèse pourrait être liée à l'architecture inhérente au réseau et au rôle propre de chaque structure dans ce réseau.** Une grande différence entre la région cingulaire postérieure et la région rhinale est que, outre leur implication commune dans les processus mnésiques, l'une a entre autres un rôle de pivot ou de bascule attentionnelle, alors que l'autre a un rôle perceptuel. De plus, le circuit de Papez est communément approché et considéré comme une boucle. Mais est-ce réellement une boucle ? Quel rôle joue réellement l'information réentrante de la RCP vers le lobe temporal médial ? Ce rôle expliquerait-il une inefficacité des SEIC de cette région ? Nous développons cette hypothèse dans le paragraphe suivant.

### 2.1.2.3. Une activation privilégiée par les structures perceptuelles ?

Malgré son nom, le circuit de Papez est la plupart du temps considéré comme une boucle et non comme un véritable circuit : de l'hippocampe aux corps mamillaires, puis au thalamus antérieur, au PCR et enfin une voie de retour vers l'hippocampe par le subiculum et le presubiculum ( Aggleton, 1986, 2012; Vogt et al., 1987; Shibata, 1993; Kobayashi & Amaral, 2003; Shah et al., 2012; Aggleton et al., 2014; Bubbs et al., 2017). Malgré une réciprocité des connexions entre les différents hubs du réseau, celles-ci sont asymétriques. L'architecture du réseau, en lien avec des différences de fonction entre la PCR et le cortex rhinal, pourrait expliquer l'impact différentiel des SEIC en fonction de leur localisation.

En prenant l'exemple des souvenirs sémantiques, on notera que les SEIC induisent systématiquement des souvenirs sémantiques visuels ou auditifs, mais elles n'évoquent jamais des souvenirs sémantiques factuels, abstraits et non sensoriels tels que « Cabourg est en Normandie » ou « il y a environ 7 milliards d'êtres humains sur la Terre ». **Cela révèle que, aussi bien pour les souvenirs épisodiques que sémantiques induits par la SEIC, ces souvenirs induits semblent tous avoir une qualité sensorielle.** Il est dommage de constater que la plupart du temps, cette qualité sensorielle n'a pas été correctement évaluée et qu'il est régulièrement nécessaire de la déduire des cas rapportés. Mais cette observation est importante car elle implique que les souvenirs induits sont activés par un mécanisme spécifique qui est sensible à la SEIC et que les souvenirs abstraits non-sensoriels sémantiques ne sont pas activables de la même façon. Ce résultat suggère que la taxonomie de la mémoire sémantique pourrait prendre en compte la différence entre les connaissances sensorielles et non sensorielles. Mais surtout il rejoint l'hypothèse **que ce sont avant tout des structures perceptuelles donc sensorielles qui sont activables par la SEIC.**

**Le rôle à la fois perceptuel et mnésique du cortex rhinal pourrait être la clé d'une forte rentabilité de sa SEIC pour induire des souvenirs.**

Selon le *modèle représentationnel hiérarchique* proposé par Bussey et Murray, les structures temporales internes ne seraient pas un système anatomo-fonctionnel indépendant dédié à la mémoire déclarative (Murray & Bussey, 1999; Saksida & Bussey, 2010), comme le postule une grande partie des modèles conventionnels de la mémoire déclarative (ceux de Mishkin, Eichenbaum ou Squire entre autres) qui ont pourtant chacun leur spécificités propres et un rôle parfois divergent dédié aux structures temporales internes (voir **paragraphe A.2.2.2 et A.2.2.3, Figure 5**). Ces

structures participeraient également à la perception. Dans le modèle de Murray et Bussey, les voies ventrales, dorsales et les structures temporelles internes forment des systèmes représentationnels et hiérarchiques : les structures postérieures de chacune de ces voies seraient dédiées au traitement des représentations (traits et caractéristiques des objets et des scènes) simples, jusqu'aux régions les plus antérieures (correspondant aux structures temporelles internes) qui traiteraient les représentations les plus complexes (dont les traits ont été combinés au fur et à mesure de la progression sur ce système hiérarchique) (pour revue (Barbeau, 2011)). Ce système est organisé en deux voies principales, une voie ventrale traitant les objets et les stimuli individuels qui inclut en haut de la hiérarchie le cortex périrhinal, et une voie dorsale traitant les scènes dont le haut de la hiérarchie est l'hippocampe. Des lésions du cortex périrhinal vont avoir pour conséquence une diminution des performances à des tâches nécessitant de comparer des stimuli partageant un grand nombre de traits et de caractéristiques, alors que des lésions de l'hippocampe altèrent l'identification et la distinction de scènes lorsqu'elles doivent être comparées sous des angles différents. Ces résultats ont été obtenus par des tâches dont le paradigme est censé écarter tout processus mnésique, donc tout biais, afin de permettre d'isoler cette fonction perceptuelle (Graham et al., 2006; O'Neil et al., 2009; Graham et al., 2010).

Le cortex périrhinal n'a donc pas exclusivement un rôle dans la mémoire déclarative. Ce rôle mixte, (1) familiarité et précision dans la mémoire de reconnaissance et (2) perceptuel, de « traiteur » et de détecteur des caractéristiques complexes d'un stimulus cadre avec une autre théorie faisant du cortex rhinal un « gatekeeper » du système de la mémoire déclarative. En détectant très rapidement la familiarité d'un stimulus, le cortex rhinal signalerait la nécessité d'un encodage mnésique associatif supplémentaire pendant la mémorisation ou la nécessité d'une recollection, qui sont alors deux opérations supportées par l'hippocampe (Weis et al., 2004; Davachi, 2006; Staresina & Davachi, 2009). Le cortex rhinal serait alors en première ligne en étant un détecteur très rapide d'un stimulus familier visuel avant les autres structures supposées appartenir au réseau mnésique. Par exemple, un signal de familiarité précoce pourrait activer un processus de récupération de la source pour la recollection par l'hippocampe, qui à son tour recruterait les représentations périrhinales pendant les processus en mémoire épisodique (Staresina et al., 2012). Cette fonction de gatekeeper s'intègre parfaitement avec l'asymétrie dans la réciprocité des connexions du cortex périrhinal avec les autres structures corticales. Nous avons vu précédemment que le cortex rhinal possédait de nombreuses afférences provenant d'aires corticales sensibles et des interconnexions avec les autres structures du lobe temporal, mais il projette en retour d'avantage d'efférences vers le cortex qu'il n'en reçoit, y compris vers des régions corticales dont il ne reçoit aucune afférence (Lavenex et al., 2002; Suzuki & Naya, 2014). Ces connexions réciproques mais asymétriques



pourraient contribuer à cette fonction de « voie d'accès » ou de « porte d'entrée » de l'information entre le néocortex et l'hippocampe.

**La région cingulaire postérieure n'a pas, contrairement au cortex rhinal, cette fonction perceptuelle, mais elle jouerait un rôle de pivot attentionnel (pour le CCP) ou référentiel par rapport au self (CRS).**

Leech et al. (2012) attribuent au CCP un rôle actif dans la régulation de la cognition. Ils retrouvent une région prédominante ventrale avec une forte connectivité fonctionnelle avec le reste du DMN. Ils montrent l'existence de deux sous-régions au sein du CCP dorsal avec une haute connectivité avec un réseau fronto-pariétal. Or ces dernières sous-régions sont les seules à afficher un pattern d'activité BOLD distinct du reste du CCP avec une hypoactivation durant la réalisation de tâches coûteuses sur le plan attentionnel et corrélée à l'activation du réseau fronto-pariétal, alors que les régions ventrales liées au DMN ne s'inactivent pas. Ces résultats suggèrent qu'une partie importante du CCP continue d'être active lors d'une demande attentionnelle forte. Le CCP dorsal pourrait donc réguler une sorte de *balance entre la cognition dirigée vers le monde interne (introspection) et celle dirigée vers le monde externe (environnement)* (Leech et al., 2012)). Ces résultats vont dans le sens de la haute activité métabolique de cette région et pourrait unifier deux hypothèses actuelles (Buckner et al. 2008) quant au rôle exact du réseau par défaut : une fonction introspective tournée vers soi, donc nécessaire au rappel en mémoire autobiographique, et une fonction de sentinelle de l'environnement sensée réagir à des événements potentiels quand l'attention est relâchée vis à vis des stimuli de l'environnement extérieur.

Si c'est un rôle de bascule attentionnelle qui est attribué au CCP, la contribution précise du CRS dans les tâches de mémoire autobiographique (aux détails, au contexte spatial, à la richesse et à la vivacité des souvenirs épisodiques) reste inconnue. Le CRS interviendrait aussi dans des tâches de navigation spatiale (Epstein 2008). Une hypothèse serait que le CRS est impliqué dans la conversion d'informations entre les points de vue allocentriques (portés vers le monde extérieur) et égocentriques (portés vers le self). Ce modèle proposé par Byrne, Burgess et leurs collaborateurs tente d'expliquer l'articulation des rôles des lobes temporaux et pariétaux, dans le rappel du contexte spatial d'un événement. L'idée centrale est que des représentations allocentriques temporelles médiales sont utilisées dans le stockage à long-terme, alors des représentations égocentriques pariétales sont utilisées pour imaginer, manipuler et revivre mentalement le rappel : ce serait le cortex rétrosplénial qui jouerait le rôle de conversion entre ces deux types de représentation (Byrne et al., 2007; Byrne & Becker, 2009).

Stimuler la région cingulaire postérieure reviendrait donc à stimuler des régions dont les fonctions supposées sont la régulation une bascule attentionnelle vers le monde « interne », pour le CPP, et la conversion de représentations allocentriques en représentation égocentriques pour le CRS. L'information transmise à l'hippocampe et au reste du circuit de Papez est probablement bien différente de celle qui est produite par une structure supportant des fonctions perceptuelles comme celles du cortex rhinal. La nature de l'information réentrante vers la région temporale médiale pourrait expliquer l'inefficacité des SEIC de la RCP.

#### **2.1.2.4. Doit-on obligatoirement passer par les hubs ou peut-on stimuler par des voies de connexion ?**

Des travaux chez le rongeur semblent suggérer que stimuler des voies de connexions a un impact positif sur les fonctions mnésiques. Des SEIC dans la bande de fréquence thêta du noyau septal médian dans un modèle de rat avec des lésions post-traumatiques augmentent la puissance thêta dans l'hippocampe et ses performances en *mémoire de travail* spatiale (Lee et al., 2013). Les auteurs expliquent ces résultats par le fait que le noyau septal médian a de larges connexions avec les autres régions corticales et l'hippocampe, et que sa stimulation pourrait elle-même activer plusieurs nœuds du réseau.

Mais cela n'est pas aussi évident chez l'Homme, en particulier dans le cas de la *mémoire épisodique*. Si nos travaux ne peuvent le démontrer avec certitude et qu'ils ne se concentrent que sur la macrostimulation, ils suggèrent néanmoins que stimuler des voies de connexions - des faisceaux de substance blanche – avec des macroélectrodes est insuffisant ou peu efficace pour activer les réseaux mnésiques, du moins pour induire le rappel de souvenir. Notre revue de la littérature et nos travaux sur les SEIC ont recensé une très nette majorité de SEIC en substance grise et finalement très peu de SEIC de voies de connexion. La non reproductivité de SEIC induisant le rappel de souvenirs du fornix et les résultats finaux des essais dans le cadre de la maladie d'Alzheimer restent peu convaincants pour retenir les grandes voies de connexions de substance blanche au sein du circuit de Papez comme des cibles privilégiées pour activer l'intégralité des réseaux mnésiques par le biais de la macrostimulation (Leoutsakos et al., 2018). Seules des SEIC ciblées avec une haute résolution spatiale, avec une relative maîtrise de la voie de connexion au sein d'un faisceau de substance blanche, sont des pistes de réflexion qui méritent d'être poursuivies, comme le suggèrent

des résultats prometteurs d'amélioration des performances en mémoire de reconnaissance visuelle par la microstimulation (Titiz et al., 2017).

**Il apparaît néanmoins important d'envisager une comparaison prospective des effets des SEIC en fonction de la localisation précise des macrocontacts de stimulation, notamment pour des contacts très proches, entre la substance blanche et la substance grise. C'est l'un de nos objectifs dans le cadre de l'Etude n°7 : Etude de l'effet des stimulations électriques intracérébrales sur l'activité neuronale et sur l'optimisation du bilan pré-chirurgical des épilepsies partielles pharmacorésistantes (Etude StiMiC).**

#### **2.1.2.5. Doit-on prendre en compte des variabilités interindividuelles ?**

L'impact des SEIC sur les réseaux mnésiques serait d'autant plus précis et efficient que les cibles de la stimulation sont choisies en fonction de leur degré d'implication dans une tâche particulière (Kim et al., 2018), ce degré d'implication pouvant être déterminé par la réalisation préalable d'une tâche cognitive, **paragraphe 5.1.3**. Bien qu'elle aboutisse à une perturbation ciblée des performances et non une amélioration, cette étude de Kim et al. (2018) précédemment citée souligne des points majeurs jusque-là peu pris en compte :

- Cibler des hubs spécifiques du réseau mnésique modulerait sélectivement des aspects bien spécifiques des processus mnésiques. Nos résultats démontrant un impact de la localisation de la SEIC sur la nature qualitative d'un souvenir vont donc clairement dans ce sens.
- Prendre en compte les variabilités interindividuelles d'organisation des réseaux pourrait être plus efficace, plutôt que de penser qu'une seule et même structure peut activer de manière universelle les réseaux mnésiques. On peut en effet imaginer d'importantes variations inter-sujets, pourtant mises de côté dans les études déjà publiés et précédemment cités. La cible optimale pourrait être variable en fonction des patients, par exemple en fonction de la réorganisation des réseaux cérébraux liés à la zone épileptogène et de nombreuses années d'évolutivité d'une épilepsie pharmacorésistante (Brázdil et al., 2005; DeSalvo et al., 2014; Liao et al., 2011), et donc variable en fonction de la région implantée pour chaque patient.

### **Des portes d'entrée préférentielles & des portes fermées à la SEIC vers les réseaux mnésiques**

L'une des principales contributions de cette thèse est d'apporter de nouveaux éclairages sur l'influence de la localisation de la SEIC pour induire le rappel d'un souvenir :

- **Il existe des voies d'accès (*input gates*) préférentielles**, plus facilement activables. Le cortex rhinal semble être le *gatekeeper* de ces réseaux mnésiques en étant la structure la plus fréquemment à l'origine de réminiscences.
- **Il existe des portes « fermées »** à la neuromodulation des réseaux mnésiques : comme le cortex cingulaire antérieur et surtout la région cingulaire postérieure (RCP), au sein desquelles les SEIC n'induisent jamais de réminiscences, alors qu'il s'agit de structures-clé du circuit de Papez.

On pourrait nous opposer que l'existence de porte fermées est un biais lié à :

- Un nombre faible de SEIC collectées dans la RCP,
- Des SEIC qui ne visent pas la bonne cible au sein de structure fonctionnellement très hétérogènes,
- Un problème de tâche au moment de la SEIC qui n'est pas adaptée pour démasquer des fonctions d'introspection, de projection dans le futur ou de recollection en mémoire autobiographique,
- Une inadéquation des paramètres de SEIC à la structure stimulée.

**Malgré tout, une hypothèse vraisemblable pourrait être liée à l'architecture inhérente au réseau mnésique et au rôle propre de chaque structure dans ce réseau :**

- **Les *input gates* doivent être des structures intégrant un rôle perceptuel**, d'où la possibilité d'activation par l'amygdale, l'hippocampe, le cortex rhinal mais aussi le cortex temporal latéral.
- Le rôle à la fois perceptuel et mnésique avec détection très rapide des caractéristiques d'un stimulus familier et d'activation d'autres processus mnésiques du cortex rhinal en fait un *gatekeeper* et serait la clé d'une forte rentabilité de sa SEIC pour induire des souvenirs.
- **La nature qualitative des souvenirs dépend largement de ces *input gates* perceptuelles.**
- **La position de hub central, avec une forte connectivité avec d'autres structures cérébrales au sein du réseau de la mémoire, comme celle de la RCP, n'est pas suffisante.** Il semble plus efficace de stimuler une structure perceptivo-mnésique comme le cortex rhinal qu'une structure assurant une autre fonction comme celui de bascule attentionnelle du monde externe vers le monde mental interne (cortex cingulaire postérieur) ou de référence au self (cortex rétrosplénial).

Si le rassemblement d'autres réminiscences induites est nécessaire pour renforcer cette hypothèse, il est indispensable que les études visant une neuromodulation des réseaux mnésiques la prennent désormais en considération.

## 2.2. L'influence des paramètres électriques

Au travers des **Etude n°1** et **Etude n°2**, contrairement à la localisation, les paramètres électriques des SEIC n'apparaissent pas directement prédictifs de la nature qualitative des souvenirs induits. Dans l'**Etude n°5**, les paramètres ne diffèrent pas entre les régions temporales médiales et la RCP, alors que le rendement des SEIC est radicalement différent entre ces différentes structures. Pourtant, la technique utilisée et les paramètres électriques de SEIC restent probablement des facteurs primordiaux pour induire des réminiscences.

Le caractère rétrospectif de l'**Etude n°5** et un nombre de SEIC limité dans la RCP, et pour causes une grande hétérogénéité des données de la littérature avec un grand nombre de données manquantes dans les études 1 et 2 font partie des nombreuses limites pour déterminer l'existence ou non des paramètres électriques optimaux, et encore moins la combinaison paramètres-structure stimulée, pour induire de manière reproductible et surtout prédictible des réminiscences.

Les quelques observations que l'on peut faire à l'issue de cette thèse sur les paramètres communs et prédominant des SEIC ayant induit des réminiscences sont :

- **Une faible intensité semble suffisante en général aux alentours de 1 mA**, pour les fréquences usuellement utilisées de 1 ou 50 Hz ;
- **Une majorité de SEIC bipolaires a été recensée**, ces SEIC forçant le courant à se propager dans une seule direction (Vincent et al., 2015) ;
- **Un plus grand nombre de réminiscences ont été rapportées en SEEG qu'en électrocorticographie** où la taille des macrocontacts et les intensités de courant délivrés sont généralement plus importants ;
- **Des trains de pulses à 50 Hz et des SEIC brèves entre 3 et 5 secondes sont majoritairement à l'origine de réminiscences**. Ce résultat apparaît concordant avec des données antérieures qui avaient noté que les SEIC à haute fréquence 50 Hz entraînaient plus fréquemment des symptômes cliniques que les SEIC à basse fréquence de 1 Hz (Kahane et al., 1993; Kovac et al., 2016) ;
- **Des pulses biphasiques** sont la plupart du temps utilisés et surtout restent recommandés car ils limiteraient les dommages tissulaires (Piallat et al., 2009).

Nous avons fait apparaître la disparition des rapports de réminiscences induites en chirurgie éveillée, une observation qui jusque-là n'a pas été explicitement décrite dans la littérature. Parmi les hypothèses que nous discutons dans **Etude n°4 : Contemporary awake craniotomy fails to induce memories and replicate Penfield's results: True or not?** qui a pour but de sensibiliser les

neurochirurgiens à rapporter tout phénomène induit, des évolutions significatives des paramètres électriques depuis Penfield sont peut-être en cause. Penfield utilisait des SEIC de différents types, monopolaires ou bipolaires, pendant des temps d'exploration plus longs que de nos jours. La quantité de courant qui était délivrée lors de ses procédures, est difficilement quantifiable mais était probablement plus importante que pendant la chirurgie éveillée contemporaine ou la macrostimulation par électrocorticographie et SEEG.

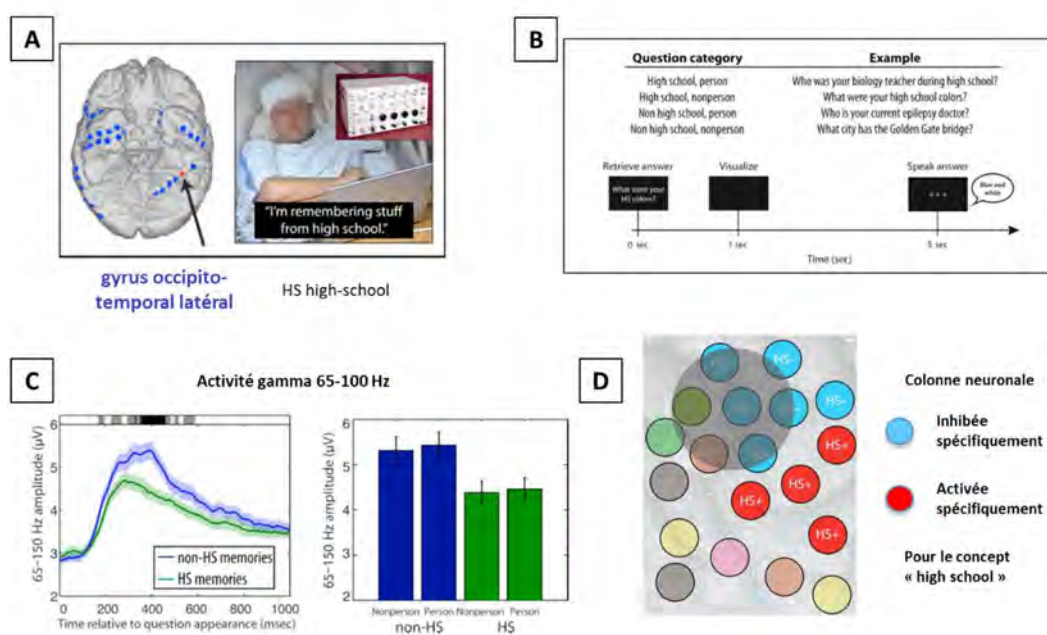
Mais il s'agit des seules précisions que nos travaux peuvent apporter à ce stade. Elles sont non satisfaisantes et insuffisantes pour comprendre comment stimuler de manière prédictible les réseaux mnésiques.

### **2.3. La reproduction de patterns électrophysiologiques à large échelle normaux de la cognition**

La SEIC active-t-elle les réseaux mnésiques en recréant des patterns électrophysiologiques normaux de la cognition ? Ou existe-t-il une mise en jeu en quelque sorte « artéfactuelle » et « anormale » des réseaux de la mémoire, notamment en plaçant la post-décharge au cœur de l'effet symptomatogène des SEIC ? La littérature manque de preuves pour des réponses à ces questions en apparence basiques mais fondamentales et non résolues.

**Nos résultats confortent l'hypothèse d'une « re-création » des patterns électrophysiologiques normaux de la cognition par la SEIC.**

Une étude a déjà permis l'enregistrement de patterns électrophysiologiques communs lors d'une tâche mnésique autobiographique et lors de l'induction de souvenirs induits par la SEIC (Jacobs et al., 2012), **Figure 30**. Dans ce travail, des SEIC du gyrus occipito-temporal gauche de 50 Hz activent un souvenir autobiographique de lycée, au site-même où une diminution de puissance gamma significative est enregistrée pour ce concept lycée lors d'une tâche de rappel en mémoire autobiographique avec des questions indices, donc en condition physiologique sans artefact de stimulation. Les auteurs font l'hypothèse que la SEIC « altérerait » le fonctionnement de colonnes neuronales spécialisées dans ce concept, en mimant les états cérébraux normaux pour ce concept : des colonnes neuronales devant être inhibées et d'autres activées pour son émergence.



**Figure 30: Etude d'une réminiscence provoquée par une stimulation du gyrus occipito temporal gauche (Jacobs et al., 2012).**

A - Le patient est stimulé au niveau du gyrus occipito-temporal gauche à plusieurs reprises (grilles sous-durales) et revoit plusieurs éléments de son lycée. B - Une tâche de rappel en mémoire autobiographique lui est proposée secondairement au cours de la même exploration chirurgicale avec des questions en rapport avec son lycée et d'autres non. C - Evolution de l'amplitude de l'activité gamma 65-150 Hz au niveau du gyrus occipito-temporal gauche pour les questions en rapport avec le lycée et celles sans rapport. Barres grises au-dessus du graphique : différence significative :  $p < 0.01$ , barre noire :  $p < 10^{-6}$ . D - Moyenne des activités gamma 350-450 ms après le début de chaque stimulus (début de chaque question). L'activité gamma est significativement moins importante pour les questions en rapport avec le concept lycée. E - Modèle d'organisation des populations neuronales, qui seraient spécifiques d'un concept.

Avec l'**Etude 5**, nous observons une synchronisation entre différentes régions des lobes temporaux, dans différentes bandes de fréquence, principalement dans les fréquences thêta et alpha immédiatement dans les suites d'une SEIC induisant une réminiscence, comparativement à des SEIC négatives ou des SEIC ayant induit d'autres phénomènes. En ne considérant que les réminiscences, l'importance de la connectivité au sein des structures temporales varie en fonction de leur type. Des SEIC de 50 Hz, dans la bande gamma, et à un moindre degré de 1 Hz dans la bande delta, sont donc capables de modifier le pattern de synchronisation entre les différentes sous-structures des lobes temporaux dans d'autres gammes fréquentiels, thêta et alpha notamment.

Dans la bande thêta, nous reproduisons les résultats obtenus dans le cas d'un patient ayant rapporté deux souvenirs autobiographiques sémantiques après SEIC du cortex périrhinal (Barbeau et al., 2005a), où il existait une synchronisation thêta contemporaine d'une post-décharge entre les différentes structures du lobe temporal médial et le cortex visuel. Une analogie entre le pattern et le réseau de cette synchronisation thêta induite par une SEIC avec la synchronisation « physiologique » lors d'une tâche mnésique (Watrous et al., 2013) a déjà été soulignée dans une

revue cherchant à mieux comprendre l'impact des SEIC sur la mémoire à long terme (Lee et al., 2013), **Figure 31**.

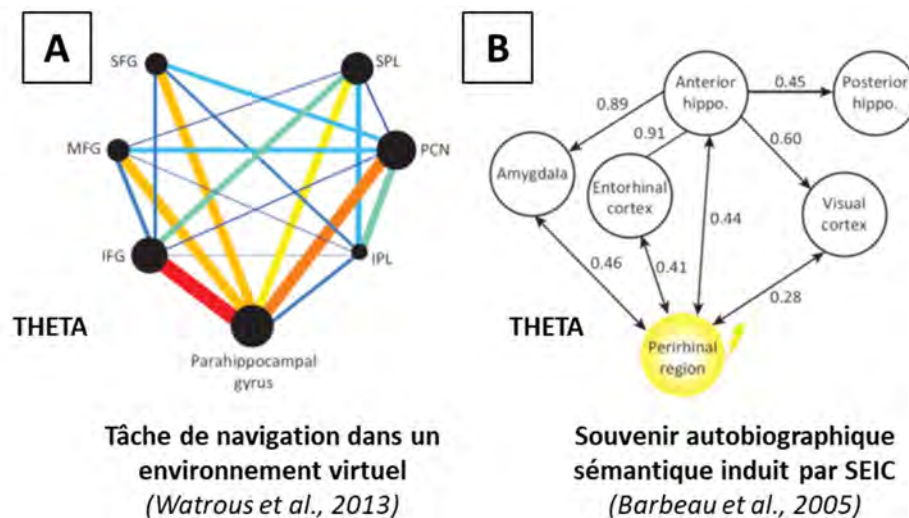
Mais par une analyse de plus grande envergure de 17 réminiscences, de nature différente, nous ajoutons d'autres éléments :

- Dans la bande thêta, la connectivité augmente graduellement avec la complexité et la richesse de la réminiscence induite. Nous observons une tendance pour un plus grand couplage fonctionnel entre les différentes sous-structures des lobes temporaux pour les souvenirs épisodiques, que pour les souvenirs autobiographiques sémantiques pour lequel le couplage fonctionnel est encore plus important que pour les souvenirs sémantiques ou les réminiscences d'éléments familiers. Les souvenirs épisodiques sont hautement contextualisés dans le temps et dans l'espace, vivides, riches en détails perceptuels, alors que les souvenirs sémantiques sont dénués de toute contextualisation. Les souvenirs autobiographiques sémantiques seraient à l'interface entre les deux (Renoult et al., 2012). **La connectivité au sein des lobes temporaux, donc le recrutement de populations neuronales différentes, augmentent avec la richesse du contenu de nos souvenirs.** Nos résultats sont donc en parfaite résonance avec des analyses antérieures de l'EEG qui avaient démontré qu'une plus grande synchronisation de phase thêta était prédictive d'une plus grande richesse en détails de l'imagerie visuelle lors du rappel de souvenirs autobiographiques (Fuentemilla et al., 2014).

- **Nous démontrons qu'une augmentation du couplage fonctionnel lors des réminiscences ne se limite pas à la bande thêta.** Nous avons également observé une augmentation significative de connectivité dans la bande alpha par rapport à l'état initial et aux autres SEIC (négatives ou responsables d'autres phénomènes). Dans ces deux bandes de fréquence, la connectivité n'était pas homogène mais variait en fonction des différents types de réminiscences. Comme nous l'avons déjà exposé dans le **paragraphe J.1.5**, ces résultats sont concordants avec « la fingerprint hypothesis » pour expliquer les corrélats neuronaux de souvenirs complexes mélangeant des informations variées mais nécessitant le recrutement de structures identiques. Cette hypothèse prône l'existence simultanée de plusieurs patterns distincts de synchronisation de phase interrégionale, chacun spécifique d'une fréquence, dans des réseaux à grande échelle composés des mêmes régions du cerveau, afin de permettre l'émergence d'un processus cognitif complexe (Ekstrom et al., 2011; Siegel et al., 2012). **Nos souvenirs, en particulier les souvenirs autobiographiques épisodiques, seraient en quelque sorte « multi-étagés » (*multiplexed memories*)** (Knight & Eichenbaum, 2013; Watrous & Ekstrom, 2014). Ils ne se limiteraient pas à une



synchronisation dans une bande de fréquence spécifique telle que thêta (Knight & Eichenbaum, 2013; Watrous & Ekstrom, 2014), mais à la coexistence de différents patterns de synchronisation dans des bandes de fréquence distinctes en fonction des informations qu'ils contiennent. C'est une expérience basée sur une tâche mnésique, donc en condition physiologique sans artefact de SEIC, avec navigation dans un environnement virtuel permettant l'étude dissociée de la récupération du contexte spatial et de la récupération des informations temporelles, qui a largement conforté cette hypothèse (Watrous et al., 2013).



**Figure 31 : Exemples de synchronisation entre différentes régions cérébrales entre lors du rappel en mémoire à long-terme (lors d'une tâche cognitive, et induite « artificiellement » par une SEIC du cortex périrhinal) (figure adaptée de Lee et al., 2013).**

Similitudes entre les résultats obtenus lors (A) d'une tâche cognitive de navigation dans un environnement virtuel en EEG intracrânien (cf figures 28 et 29) – approche basée sur la théorie des graphes, mesure de la cohérence (synchronisation de phase) dans la bande thêta entre différentes régions cérébrales (voir pour détails figures 28 et 29) ; et (B) les résultats obtenus après analyse d'une réminiscence autobiographique sémantique induite par une SEIC périrhinal – couplage fonctionnel lors de la post-décharge induite par la SEIC, mesuré par corrélation linéaire entre les différentes régions, dans la bande thêta. Les flèches indiquent la direction de la relation causale entre deux régions, et les valeurs numériques correspondent au coefficient de corrélation linéaire entre deux régions. Plus ce coefficient est proche de 1, plus le couplage fonctionnel entre deux structures est important (Barbeau et al., 2005a).

Or les SEIC reproduisent également « des multiplexed memories ». Les corrélats oscillatoires contemporains de l'ecphorie pour différents types de souvenirs que nous obtenons dans l'**Etude n°5 : Trapping ecological and autobiographical memories with intracranial electrical brain stimulation** sont concordants avec la *fingerprint hypothesis* qui se base initialement sur des résultats obtenus en condition physiologique. Ils confortent le rôle et la nécessité de la coexistence d'une synchronisation dans plusieurs bandes de fréquences entre hubs similaires pendant l'ecphorie de souvenirs complexes. Même si nous ne sommes pas en mesure de préciser le type

d'information propre à chaque fréquence, l'observation de patterns électrophysiologiques variant en fonction de la complexité des souvenirs, s'accorde avec cette hypothèse.

Certes, une des limites de nos travaux est de ne calculer que le couplage fonctionnel et un lien statistique entre le signal de différents hubs par corrélations non linéaire, et de ne pas s'être intéressé au mécanisme par lequel ce couplage a lieu. Malheureusement, si chaque réminiscence est une source d'informations importante et un modèle relativement pur d'étude de l'ecphorie (cf. **paragraphe J.1.1**), leur très faible nombre et l'absence d'essais reproductibles limitent l'application de certains algorithmes, comme ceux permettant de détecter une synchronisation de phase entre différentes régions cérébrales. Les tâches mnésiques, bien qu'ayant certains biais et offrant une moins bonne délimitation temporelle de l'ecphorie, ont l'avantage de produire un grand nombre d'essais, donc des moyennes et des statistiques robustes. Néanmoins, on peut émettre l'hypothèse que cette synchronisation dans ces bandes de fréquence, se traduisant par une augmentation du couplage fonctionnel, se fait vraisemblablement par synchronisation de phase, comme cela a été démontré lors d'autres protocoles (Klimesch et al., 2008; Fell & Axmacher, 2011; Fries et al., 2015) (cf. **paragraphe A.4.2**).

Le rôle de la post-décharge est historiquement débattu et cette post-décharge influence directement le choix des paramètres de SEIC dans les protocoles de neuromodulation mnésique (cf. **paragraphe 6.1.3**). Par cette thèse, nous démontrons que la post-décharge n'est ni nécessaire pour de telles synchronisations multi-étagées ni inhibitrice pour la survenue de réminiscences.

**La résolution d'un vieux débat épileptologique : une synchronisation à large échelle AVEC ou SANS post-décharge.**

Nous démontrons que la post-décharge n'est ni nécessaire ni inhibitrice pour la survenue de réminiscences. Elle n'est pas nécessaire car des réminiscences peuvent être induites sans post-décharge. Dans notre base de données de SEEG (**Etude n°1 : "Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena"**), 48,9% des réminiscences ne sont pas accompagnées d'une post-décharge ; pour les souvenirs sélectionnées dans l'**Etude n°5 : Trapping ecological and autobiographical memories with intracranial electrical brain stimulation**, 29,5% des réminiscences sont dénuées de post-décharge. A l'inverse, elle n'est pas inhibitrice car un nombre important de réminiscences avec post-décharge sont observées (51,1%, **Etude n°1**) et certaines de ces post-décharges ne sont pas limitées au lobe temporal médial.

Surtout, il semble que la post-décharge n'entrave pas la mise en jeu de processus physiologiques. Le couplage fonctionnel au sein des structures temporales pendant une réminiscence (**Etude 5**) reste plus important, qu'il y ait ou non une post-décharge par rapport aux SEIC qui n'induisent pas de souvenirs. **Une augmentation de connectivité au sein des régions temporales, dans les bandes thêta et alpha notamment, n'est donc pas exclusivement dépendante de la survenue d'une post-décharge.**

Les résultats préliminaires de l'**Etude n°7 (StiMiC)** suggèrent également que des effets neuronaux sont obtenus à distance d'une SEIC sans qu'il n'y ait de modification visible sur l'EEG intracrânien et notamment sans qu'il y ait de post-décharge se propageant et synchronisant de vastes régions cérébrales. **Un recrutement de populations neuronales éparses et propagées semble probable par la SEIC, sans qu'il y ait de modification visible à l'œil nu, notamment d'activité inhabituelle comme une post-décharge qui est capable de synchroniser des régions étendues.**

L'ensemble de ces éléments conforte l'hypothèse que les SEIC seraient capables d'induire des souvenirs en recréant les mêmes réseaux et surtout les mêmes patterns d'activité neuronale que ceux mis en jeu lors de la cognition « normale » (Jacobs et al., 2012).

## 3. Perspectives

### 3.1. Développer une base de données multicentrique

Les phénomènes expérientiels induits sont très rares. Malgré tout, nous démontrons que malgré cette rareté, il est possible d'en extraire des informations précieuses sur certains processus mnésiques. Certaines informations n'ont pu émerger que par le cumul de 273 réminiscences mais qui a nécessité 80 de publications éparses dans le temps et dans le monde. Pour augmenter la puissance de nos analyses et la quantité d'informations exploitables, nous souhaiterions développer un partage multicentrique et si possible au moins national pour poursuivre ces travaux sur les phénomènes expérientiels induits. Les **Etudes 1, 2 et 5** sont le fruit d'une collaboration entre les CHU de Marseille, Nancy et Toulouse, et n'auraient pas été possibles avec un seul centre. Au-delà de la poursuite d'une telle collaboration, nous souhaiterions élargir cette base de données par l'intégration de l'ensemble des grands centres de chirurgie. Nous tentons de favoriser le partage de données, évolutif si possible, par la mise en ligne de notre base de données (pour l'instant avec les données comportementales uniquement, mais on peut aussi imaginer à terme un partage des données EEG).

Il est également important de pouvoir réunir les données d'autres centres sur les effets des SEIC en général sur l'ensemble des nœuds du circuit de Papez pour conforter l'hypothèse que la rentabilité des SEIC est directement en lien avec l'architecture du réseau et la fonction propre de la structure stimulée.

### 3.2. Améliorer le recueil et la classification de la phénoménologie

Au-delà des multiples amalgames que nous avons discutés en introduction, la pauvreté des interviews de patients ou des retranscriptions de verbatims dans les publications disponibles est probablement la source de nombreuses interprétations fausses et d'une stagnation ou de contradictions des connaissances scientifiques. Les rapports des patients sont généralement résumés en quelques mots ou quelques phrases, adaptées ou simplifiées par les auteurs, par choix ou par contrainte éditoriale.

De plus, il n'y a souvent pas d'entretien adéquat et suffisamment détaillé avec le patient cherchant à préciser le type de souvenir qui a été induit, le personnel médical n'étant généralement pas informé que des SEIC peuvent induire une grande variété de souvenirs. Il est par exemple possible dans l'**Etude 1** que plus de réminiscences épisodiques aient été provoquées que celles que nous avons classées comme telles, mais en raison de la simplification des retranscriptions nous les avons jugées comme sémantiques. Cela semble toutefois improbable puisque nous ne trouvons pas une proportion plus importante de réminiscences épisodiques dans notre base de données, pour lesquelles nous disposons de verbatims détaillés et même de contrôles vidéo des phases de SEIC, comparativement à la littérature.

Nous formulons donc, au terme de ce travail, les recommandations suivantes et espérons par nos différents travaux leur diffusion :

- 1- Il faut **questionner les patients de manière détaillée**, en limitant la suggestibilité. Nous proposons pour cela un **questionnaire, EPHESE**, que nous avons mis au point et qui peut aider les cliniciens à préciser au maximum la phénoménologie de ce que les patients rapportent (**Annexe 2**).
- 2- Il est indispensable de **retranscrire de la manière la plus exacte et la plus exhaustive possible les verbatim** des patients dans chaque étude, si possible toujours avec une version conjointe dans la langue maternelle pour plus de transparence, et même de proposer des supports vidéos.
- 3- Nous recommandons vivement **l'utilisation de classifications fonctionnelles** afin d'obtenir un consensus sur les termes employés par les différentes équipes, sur la définition de chaque entité théorique, de permettre la comparabilité des études entre elles. Différentes classifications sont désormais disponibles en accord avec les conceptions modernes de la neuropsychologie cognitive :
  - Celle proposée par Moulin et ses collaborateurs pour une distinction des différentes déjà-exériences, entre le déjà-vu, le déjà-vécu et les réminiscences (Illman et al., 2012) ;
  - Celles que nous proposons dans l'**Etude n°1 : Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena**, avec les différents sous-types de réminiscences (épisodiques, autobiographiques sémantiques, folklore personnel, sémantiques, éléments familiaux, déjà-rêvé) ;

- Celles que nous proposons dans l'**Etude n°2 : Déjà-rêvé: Prior dreams induced by electrical brain stimulations**, avec les différents sous-types de déjà-rêvé (episodic-like, familiarity-like, dreamy-state).
- 4- Il est indispensable d'obtenir une plus grande transparence entre les différents travaux et d'aboutir à **un partage des données**. Sous la naïveté apparente de ce constat, c'est tout simplement une nécessité en raison de la très faible prévalence des réminiscences. Il a fallu attendre 80 ans pour recueillir un peu moins de 300 réminiscences, dont 42 déjà-rêvés, ou les données de 3 centres sur des périodes de 10-15 ans pour ne retenir que 17 réminiscences dont les EEG étaient exploitables et comparables pour des analyses de connectivité. Nous avons donc créé une base de données en accès libre sur internet recensant toutes les réminiscences induites dans la littérature auxquelles nous poursuivrons l'ajout de celles que nous obtenons dans notre centre et que chaque chercheur peut consulter et utiliser :
- <http://gpe.ups-tlse.fr/memstim.php> ou <https://figshare.com/s/923f93555a0ce51426e4>
- 5- Nous espérons par le commentaire correspondant à l'**Etude n°4 : Contemporary awake craniotomy fails to induce memories and replicate Penfield's results: True or not?** inciter les neurochirurgiens à continuer à publier tout cas de phénomène mnésique ou expérientiel induit par une SEIC en cours de chirurgie éveillée, malgré l'imposante littérature de Penfield.

### 3.3. Comprendre les effets des SEIC à de multiples échelles in vivo chez l'Homme

#### 3.3.1. Une étude prospective de l'influence à l'échelle neuronale et des potentiels de champs locaux de la SEIC

Il est nécessaire de mener des études de grande envergure pour une meilleure sélection des paramètres de SEIC. Discutés en introduction, il semble exister des couples préférentiels paramètres électriques-structure stimulée. Aucune étude sur la neuromodulation mnésique à notre connaissance n'a comparé des paramètres électriques différents pour un même protocole mnésique. Les études disponibles se sont basées soit sur une comparaison des SEIC dans des localisations différentes (ex. hippocampiques vers entorhinales (Jacobs et al., 2016; Suthana et al., 2012) ou à des

moments différents (ex. en fonction d'un état cérébral prédictif ou non d'un bon encodage (Ezzyat et al., 2016)), mais il n'y a pas de protocole comparatif de l'effet des paramètres électriques.

Un point qui semble primordial est de ne pas se limiter à des travaux qui mesurent des performances comportementales (Hamani et al., 2008; Titiz et al., 2017). Il faut aussi poursuivre des études sur l'effet à différentes échelles des SEIC, que ce soit au niveau neuronal qu'à large échelle. Chaque équipe rapportant des effets comportementaux doit s'attacher à apporter des précisions sur les patterns oscillatoires concomitants, donc des indices sur les effets que peut provoquer la SEIC. C'est ce que propose la plupart des publications récentes, avec des analyses des oscillations de l'EEG intracrânien et des interactions entre régions distantes. Mais si ces quelques études fournissent des informations sur les modifications des potentiels de champs locaux, aucune exploration de l'impact des SEIC sur l'activité neuronale in vivo chez l'Homme n'existe, que ce soit dans le champ de la neuromodulation ou dans toutes les indications de SEIC par macroélectrode qui reste la technique de stimulation la plus utilisée.

**Il faut donc mener d'autres travaux sur l'impact des SEIC aux différentes échelles spatiales en partant de l'activité neuronale.** L'idéal est de les réaliser chez des sujets ne souffrant pas d'une maladie neurodégénérative et de pouvoir analyser les effets neuronaux dans d'autres régions que les noyaux gris centraux, surtout dans les structures appartenant aux réseaux mnésiques, contrairement aux données disponibles dans la littérature (qui le sont presque uniquement dans la maladie de Parkinson chez l'Homme).

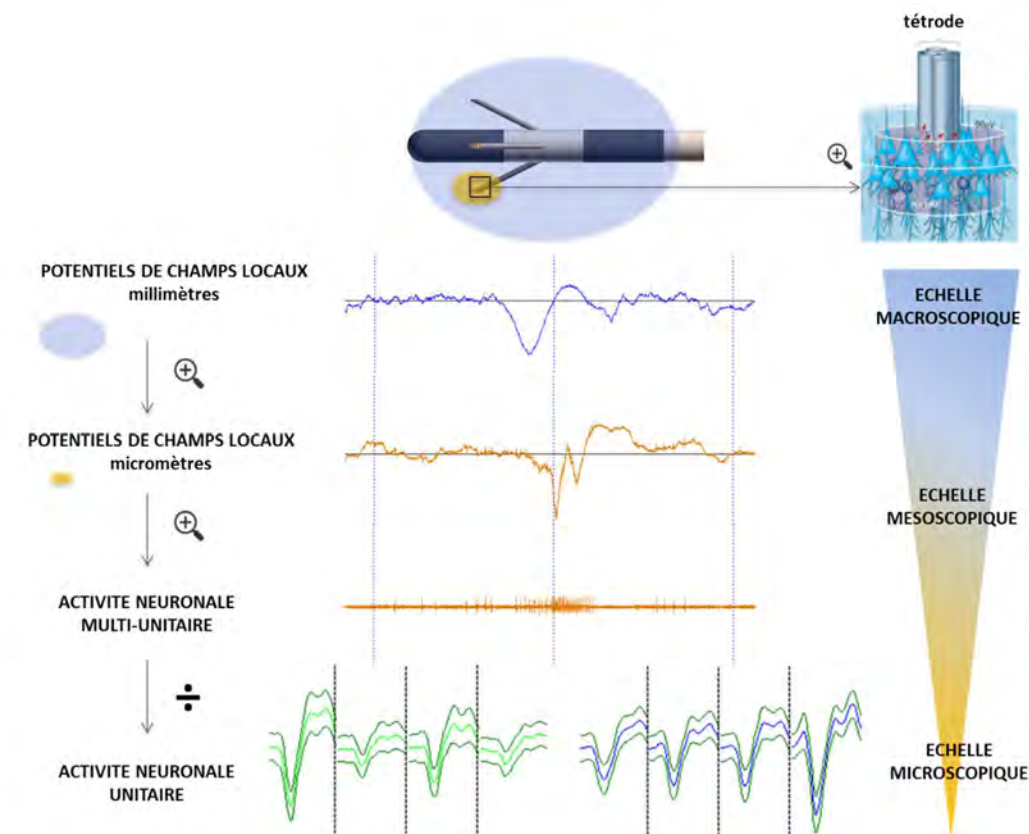
Aucun protocole prospectif de comparaison de différents paramètres électriques de SEIC n'existe dans le cadre de la stimulation profonde. Une étude prospective la variation de l'intensité de SEIC pour une même fréquence a été menée en chirurgie éveillée pour la cartographie du langage chez 100 patients (Roux et al., 2016). Seul le paramètre intensité était contrôlé sans modification des autres paramètres (fréquence qui restait à 60 Hz, durée des pulses qui restait à 1 ms). D'importantes variations interindividuelles mais aussi intra-individuelles du seuil d'apparition d'un effet clinique sur la dénomination ont pu être observées, à la fois dans le type de réponse et dans l'étendue des régions concernées, en fonction de l'intensité. Le seuil d'intensité pour un effet clinique variait chez un patient donné pour différentes zones de dénomination dans 22% des cas. La SEIC de la même zone de dénomination avec des intensités plus élevées pouvait aussi entraîner de légers changements dans le type de réponse dans 19% des cas et des types de réponse différents dans 4,5%. Les sites de dénomination détectés étaient situés dans des aires corticales inférieures à 1 cm centimètre (50% étaient inférieures à 20 mm<sup>2</sup>), mais leur étendue variait avec l'intensité de la SEIC. Ces résultats soulignent donc l'influence des paramètres qui doivent être choisis. Ce type de protocole n'a pas été mené à notre connaissance dans le cadre de la SEIC profonde.

Dans ce contexte, notre protocole correspondant à l'**Etude n°7 : « Etude de l'effet des stimulations électriques intracérébrales sur l'activité neuronale et sur l'optimisation du bilan préchirurgical des épilepsies partielles pharmacorésistantes »**) a toute sa place.

**Nous utilisons une toute nouvelle électrode hybride qui n'a pas d'équivalent actuellement :**

- Elle inclue des macroélectrodes, donc des électrodes similaires à celles de la neuromodulation thérapeutique ou mnésique, permettant de s'affranchir de toute extrapolation des résultats d'une technique de SEIC à une autre.
- Elle incorpore des tétrodes qui participent à une meilleure distinction des unités cellulaires unitaires des activités multi-unitaires, que les monofilaments principalement utilisés à l'heure actuelle (AdTech) (Gray et al., 1995; Buzsáki, 2004).
- On peut étudier les effets neuronaux de la SEIC à de multiples sites proches ou distants.
- Nos résultats préliminaires démontrent que malgré des artefacts de saturation du signal liés à certaines SEIC, il est possible d'enregistrer l'impact neuronal direct des SEIC sous différentes localisations et parfois éloignées.
- La correspondance spatiale entre les microélectrodes et les deux macrocontacts qui les encadrent est plus forte que les autres électrodes disponibles qui émergent à l'extrémité de la macroélectrode donc à une distance plus importante du dernier macrocontact (**Figure 32**).

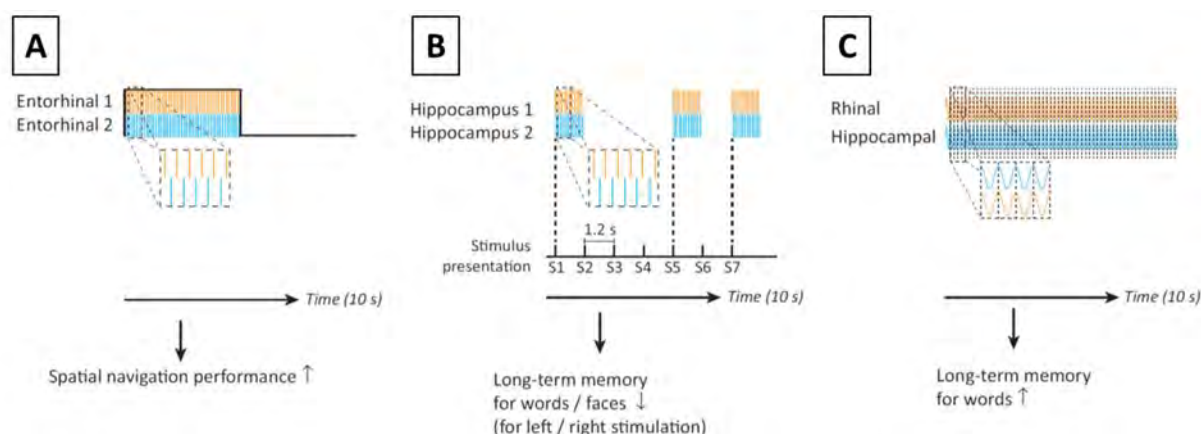




*Figure 32 : Nouvelle électrode hybride permettant des analyses à de multiples échelles (des potentiels de champs locaux à l'activité neuronale unitaire) avec une forme correspondance spatiale.*

Parce les paramètres électriques de SEIC, sont des combinaisons de facteurs très complexes (durée et forme de pulses, intensité, fréquence, durée de SEIC...) comme nous l'avons vu en introduction, il est illusoire de proposer un protocole comparant des variations de chacun de ces paramètres alternativement. Contrairement à l'étude précédemment citée en chirurgie éveillée, notre protocole se propose de contrôler avant tout la fréquence, sans modification des autres paramètres.

Cette fréquence sera adaptée aux lobes stimulées en se basant sur les fréquences physiologiques prédominantes de chaque structure stimulée, avec l'hypothèse que l'utilisation de patterns fréquentiels plus physiologiques pourraient plus facilement activer l'intégralité d'un réseau. Par exemple, certains patterns se basant sur la fréquence thêta ont déjà été appliqués dans les structures du lobe temporal médial pour une modulation des performances mnésiques (Figure 33). Le taux de décharge neuronale, les effets sur l'EEG intracrâniens et les effets comportementaux seront étudiés, permettant une analyse multi-échelle des effets des SEIC au site de stimulation et à distance.



**Figure 33 : Différent paramètres fréquentiels déjà testés pour la neuromodulation mnésique, exemple de trois études différentes de SEIC du lobe temporal médial (Lee et al., 2013).**

A – SEIC bipolaires avec patterns en blocs (5 secondes on, 5 secondes off) à une fréquence de 50 Hz avec une largeur de pulsed de 300 ms et une intensité de 0,5–1,5 mA appliquées dans le cortex entorhinal, pendant une tâche de navigation spatiale. Ces SEIC se sont accompagnées d’une augmentation des performances mnésiques (Suthana et al., 2012). B - Pattern de SEIC biphasiques à 50 Hz avec une largeur de pulses de 1000 ms et une intensité 10–20% en dessous du seuil de déclenchement d’une post-décharge, appliquées dans l’hippocampe pendant l’encodage. Les SEIC de l’hippocampe gauche altèrent spécifiquement le rappel différé de mots, alors que les SEIC de l’hippocampe droit altèrent le rappel différé de visages (Coleshill et al., 2004). C - SEIC avec un pattern d’ondes sinusoïdales à 40 Hz avec une intensité de 0,01 mA appliquées de manière synchrone dans le cortex rhinal et l’hippocampe gauche (en phase, 0° de décalage de phase) pendant l’encodage et le rappel. Les SEIC avec 0° décalage de phase améliorent le rappel verbal lors d’un apprentissage d’une liste de mots, comparativement à celles qui ne sont pas en phase (Fell et al., 2013).

Bien sûr, le protocole StiMiC sort du cadre strict de la neuromodulation mnésique : aucune tâche mnésique pour une mesure des performances ne sera effectuée. Mais il s’agit d’une approche complémentaire indispensable des autres travaux pour apporter des bases scientifiques aux choix fréquentiels des paramètres de SEIC et sur la possibilité ou non d’entraîner un réseau. Et puis, il est probable que sur la période d’inclusion et donc d’enregistrement à de multiples échelles par les électrodes hybrides nous puissions aussi enregistrer des réminiscences ou d’autres phénomènes expérientiels, nous donnant alors peut-être l’accès - littéralement - aux corrélats **neuraux** de l’ecphorie.

### 3.3.2. Une étude de l’influence de la SEIC de plusieurs sites simultanément

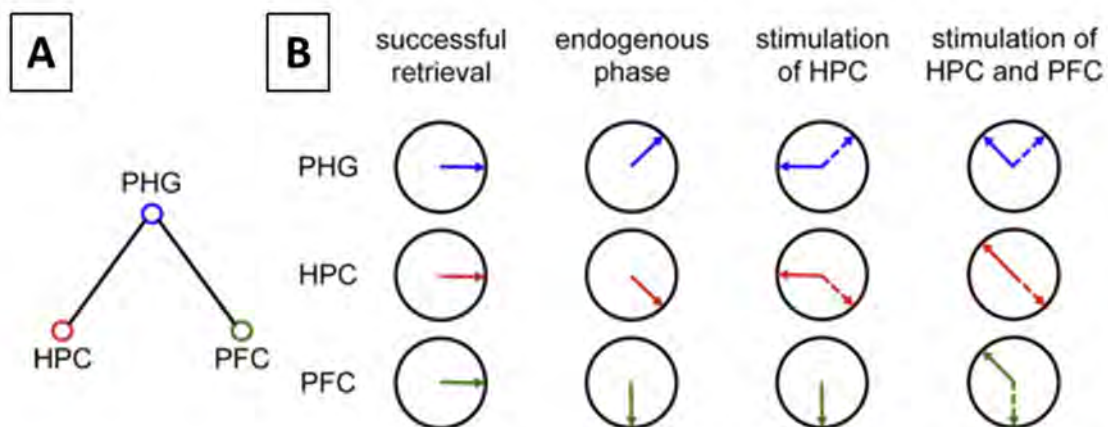
L’étude StiMiC ne s’attache à étudier que l’effet de SEIC appliquées sur une seule localisation. Mais en fonction des résultats, on peut espérer pouvoir mener le même type de protocole en étudiant l’impact de plusieurs SEIC simultanées, à de multiples échelles (de l’activité neuronale unitaire aux oscillations au sein de potentiels de champs locaux).

Techniquement faisable, bien que sortant de la pratique clinique courante, un tel protocole se justifie par les données acquises au cours des dernières années sur les oscillations cérébrales pour la synchronisation de réseaux étendus (Buzsàki, 2006; Klimesch et al., 2008; Sauseng & Klimesch, 2008; Bressler & Menon, 2010; Fries, 2015; Singer, 2018). Certains auteurs suggèrent qu'il serait plus rentable d'activer les réseaux mnésiques en stimulant à plusieurs endroits simultanément afin de faciliter la synchronisation entre différentes régions cérébrales et l'émergence d'un processus cognitif (Fell et al., 2013; Kim et al., 2016). La revue de Kim et ses collaborateurs (2016) insiste sur la nécessité de réfléchir à l'application des SEIC en terme de *réseaux de hubs* connectés, et non simplement en terme *localisationniste* en ne se basant que sur un hub. Leur réflexion est basée sur une revue et une intégration de toutes les données de SEIC mais aussi de stimulations extracrâniennes (TMS ou tDCS), ces dernières ayant été appliquées par exemple dans le cortex préfrontal latéral ou pariétal. Nous avons volontairement peu évoqué ces SEIC extra-crâniennes qui restent difficilement comparables en terme de résolution spatiale, avec des surfaces stimulées indéniablement moins bien délimitées et uniquement superficielles.

Comme le suggère l'étude de Fell et al. (2013), une approche par stimulations multifocales pourrait avoir un effet bénéfique additionnel. Stimuler plusieurs sites en même temps au sein d'un réseau pourrait en favoriser la synchronisation et donc l'émergence d'un processus cognitif (Fox et al., 2014; Kim et al., 2016). Donc on peut supposer stimuler plusieurs nœuds au sein des réseaux mnésiques en concert pourrait activer et améliorer les processus mnésiques.

En effet, tous les nœuds d'un réseau ne sont pas connectés par des projections synaptiques directes. Par exemple, l'hippocampe a des projections directes avec les régions parahippocampiques et sous-hippocampiques (Suzuki, 1996; Eichenbaum, 2000), mais la plupart de ces connexions néocorticales se font de manière indirecte via le cortex entorhinal et le cortex parahippocampique (Eichenbaum, 2000; Lavenex & Amaral, 2000; Bird & Burgess, 2008). Ce sont par les oscillations cérébrales que communiquent ces différentes régions disparates et reliées par des connexions indirectes (synchronisation de phase, crossfrequency coupling et phase amplitude coupling (Buzsáki & Draguhn, 2004; Fries, 2009, 2015)).

Comme détaillé dans le paragraphe A.4 et illustré par les études des potentiels évoqués cortico-corticaux dans les suites immédiates de pulses de SEIC, le courant induit par la SEIC semble surtout se propager au travers de connexions directes (Matsumoto et al., 2004 ; Conner et al., 2011; Keller et al., 2014). L'activation de tout un réseau composé uniquement de connexions directes par un seul point semble donc facile. Mais dans le cadre d'un réseau qui intègre de nombreuses connexions indirectes et asymétriques, comme les réseaux mnésiques, seules des SEIC de sites multiples simultanées pourraient activer et synchroniser l'ensemble du circuit (**Figure 34**).



**Figure 34: Effets théoriques de la stimulation électrique d'un ou plusieurs nœuds d'un réseau (Kim et al., 2016).**  
A - Réseau simplifié à trois nœuds: hippocampe (HPC), gyrus parahippocampique (PHG), cortex préfrontal (PFC). L'HPC a des projections directes avec le PHG, mais pas avec PFC. B - Vecteurs de phase hypothétiques et leur cohérence entre ces régions. Un « rappel réussi » nécessite des oscillations cohérentes entre les nœuds du réseau. La « phase endogène » montre que ces régions sont moins susceptibles d'être en phase les unes avec les autres lorsque le réseau n'est pas impliqué dans le processus de rappel. La SEIC de l'HPC peut réinitialiser la phase oscillatoire de HPC ainsi que les nœuds qui lui sont directement connectés, c'est-à-dire PHG. Les lignes en pointillés décrivent la phase oscillatoire endogène avant la SEIC et les lignes en trait plein représentent la nouvelle phase induite par la SEIC. Des SEIC multiples - « Stimulation of HPC and PFC » - peuvent induire une phase « cohérente » entre tous les nœuds y compris ceux qui n'ont pas de connexions directes.

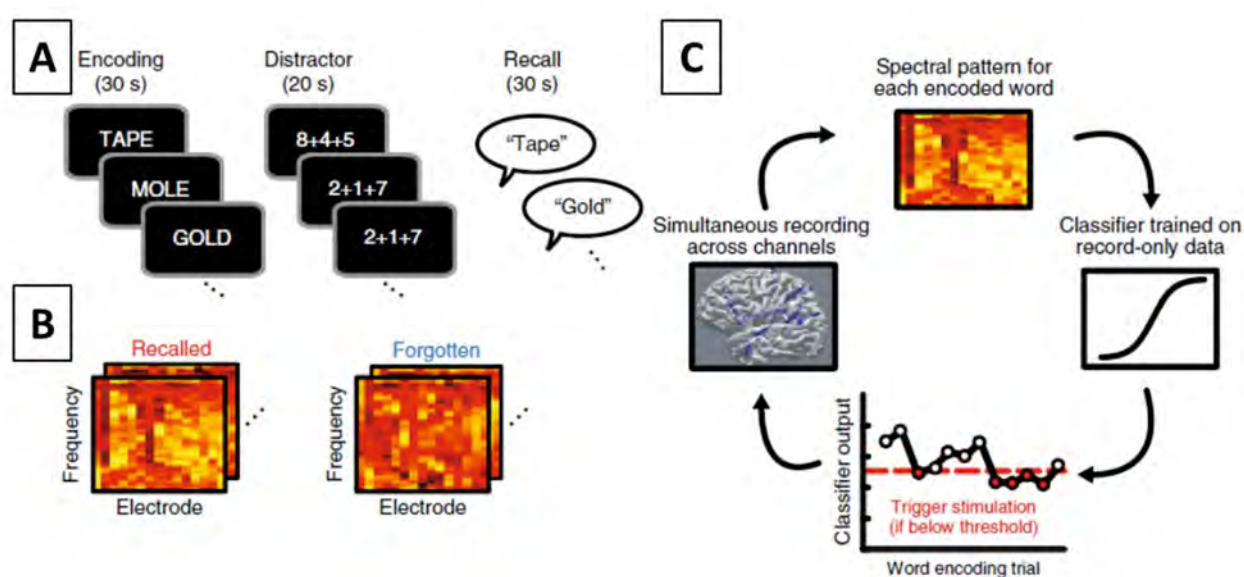
Une telle hypothèse n'a été mise en pratique qu'une fois, par une étude préliminaire cherchant à stimuler l'hippocampe et le cortex rhinal, soit simultanément en phase, soit en antiphasse (Fell et al., 2013). Les résultats (cf. [paragraphe A.5.3.2](#)) ne sont pas significatifs, mais montrent une tendance à l'amélioration du rappel en mémoire verbale pour les SEIC en phase. Pour l'instant, aucune étude plus grande envergure avec un design similaire n'a été publiée à 5 ans de cette étude préliminaire.

Dans l'hypothèse du choix de plusieurs cibles simultanées, nos résultats suggèrent que l'une de ces cibles soit préférentiellement le cortex rhinal. Reste à déterminer les autres localisations les plus pertinentes. Si l'on suit le raisonnement de Kim et ses collaborateurs (2017), l'intérêt de multiples sites de SEIC simultanées est de contrer des voies de connexions indirectes représentant en quelque sorte « des barrières » à la propagation du courant, donc stimuler le CCP simultanément avec les structures sous-hippocampiques mériterait d'être testé.

### 3.4. Une étude de l'état cérébral pré-stimulation

Nous n'avons pas suffisamment exploré l'état cérébral pré-stimulation dans cette thèse, pour confirmer ou non son rôle sur l'effet des SEIC. Mais nous sommes en cours d'analyse de la composition spectrale des lignes de base pré-stimulation. Le faible nombre de réminiscences et leurs natures différentes limitent, comme nous l'avons vu précédemment, la rentabilité des algorithmes de détection de la phase du signal oscillatoire au moment de l'application de la SEIC. Nous nous concentrons donc sur leur pattern spectral fréquentiel en fonction des effets de la SEIC.

Cet état cérébral pourrait être très important. Il n'a pour l'instant été envisagé dans la littérature que sous l'angle de la période d'encodage (Ezzyat et al., 2018; Hampson et al., 2018) et non sur la phase de rappel (à laquelle correspond notre modèle d'étude). Ces quelques essais de *closed-loop stimulation*, avec délivrance du courant lors de certains états cérébraux, semblent prometteurs. Le travail d'Ezzyat et al. a démontré une sorte d'effet compensateur de la SEIC et une amélioration des performances mnésiques lorsque la stimulation est délivrée lors des états cérébraux prédictifs d'un mauvais encodage (Ezzyat et al., 2016, 2018), **Figure 35**.



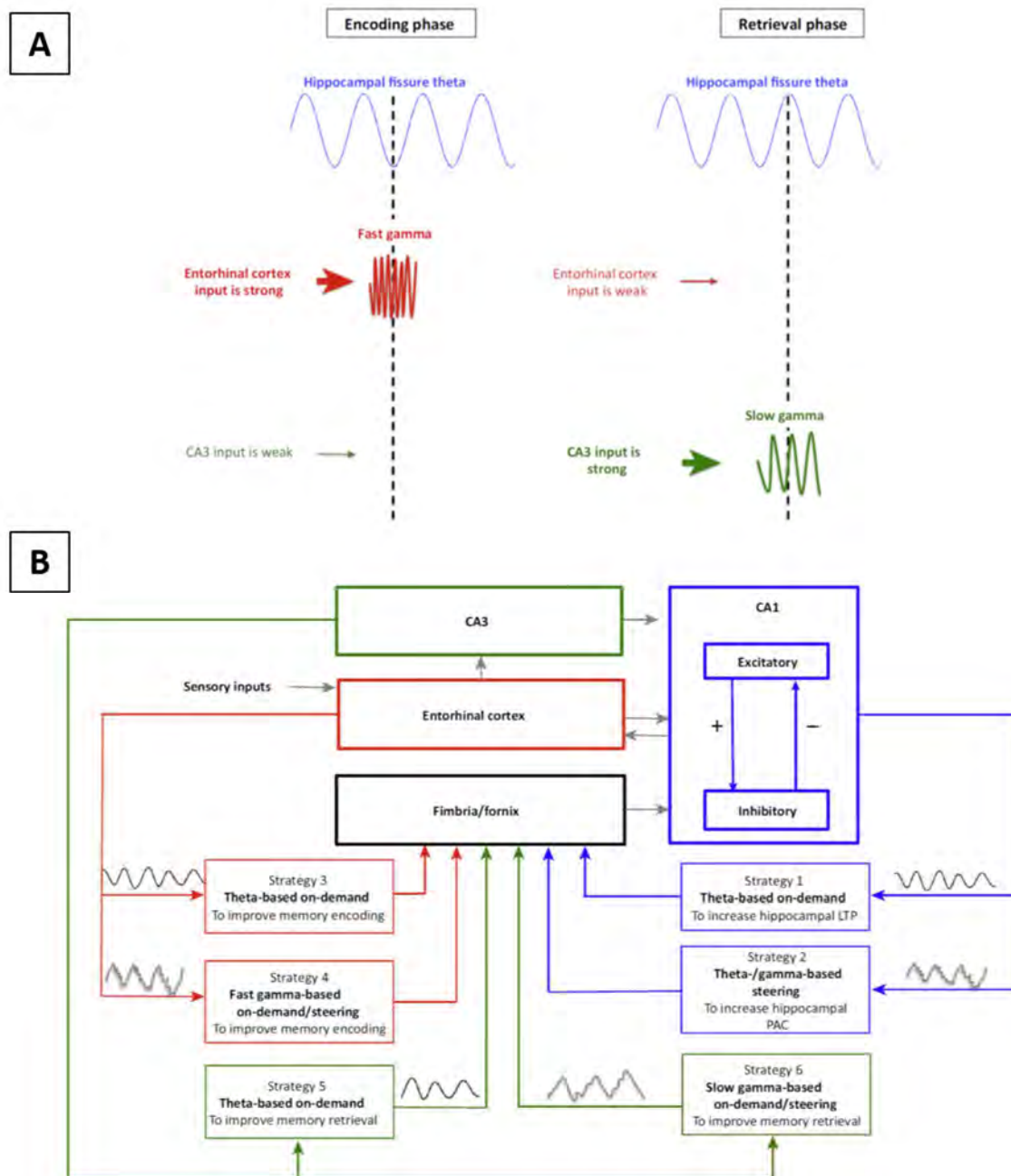
**Figure 35 : Exemple de closed-loop stimulation pour améliorer les performances en encodage mnésique (Ezzyat et al., 2018).**

A – Les sujets participent à une tâche d'encodages de mots pendant des enregistrements intracrâniens avant la phase de SEIC. B – Le pattern fréquentiel pour chaque mot, basé sur la puissance spectrale au moment de la présentation de chaque mot est utilisé pour le classifieur. C – Le classifieur a appris à discriminer les patterns fréquents correspondant à un encodage réussi et ceux ne correspondant pas à un encodage réussi. Une nouvelle tâche d'apprentissage de mots est proposée aux sujets, l'EEG intracrânien est enregistré pendant cette tâche, le classifieur reconnaît les différents états d'encodage, la SEIC n'est délivrée que lorsqu'un état de mauvais encodage est reconnu.

Tirant des leçons des différentes études de neuromodulation et des résultats peu convaincants des implantations du fornix chez sujets atteints de la maladie d'Alzheimer, Lozano et son équipe ont imaginé différentes voies d'amélioration de la technique de stimulation mnésique en intégrant la prise en compte du moment de stimulation selon le processus mnésique (encodage vs. rappel) et des interactions dans les bandes thêta et gamma (par cross-frequency coupling et phase-amplitude coupling) permettant le transfert d'informations entre le cortex entorhinal et l'hippocampe (Figure 36). Leur système conserve une SEIC unique ciblant le fornix mais en y ajoutant un système détecteur des oscillations cérébrales aux niveaux hippocampique et entorhinal pour choisir ensuite le moment de délivrance de la SEIC du fornix. Mais il s'agit pour l'instant de propositions de réflexions théoriques, ne précisant ni le type de matériel qu'il est préférable d'utiliser pour enregistrer l'activité entorhinale ou hippocampique (on suppose que des microélectrodes sont nécessaires pour détecter avec une haute résolution spatiale les activités propres aux portions CA1 ou CA3 de l'hippocampe en fonction de l'encodage ou du rappel par exemple), ni quel algorithme détectera la composition spectrale et décodera le *phase amplitude coupling* ou le *cross-frequency coupling* dans ces structures temporales médiales, ni les paramètres électriques qu'il faudra choisir pour la SEIC.

**On comprend donc que la closed-loop stimulation et les SEIC se basant sur l'état cérébral juste avant l'application de la SEIC pour l'amélioration des performances mnésiques n'en sont qu'à leurs balbutiements. Etudier l'état cérébral tout en délivrant au bon moment la SEIC suppose également en parallèle le développement de nouvelles techniques hybrides d'enregistrement et de stimulation.**





**Figure 36 : Propositions théoriques de closed-loop stimulation pour la neuromodulation mnésique par stimulation du fornix dans la maladie d'Alzheimer (Senova et al., 2018).**

Six stratégies différentes sont proposées par les auteurs en fonction du site hippocampique d'enregistrement de l'activité cérébrale. LTP : Potentialisation à long-terme. PAC : Phase Amplitude Coupling.

### 3.5. La proposition d'une tâche mnésique pour une modulation des performances mnésiques

Notre équipe utilise une nouvelle électrode hybride qui pourrait nous permettre d'étudier l'activité neuronale de manière contemporaine à des SEIC appliquées au cours d'une tâche mnésique et de corrélérer les résultats du spike sorting à des performances comportementales. La

logique veut que la réalisation d'une telle tâche soit mise au point après les premiers résultats de l'étude StiMiC, afin d'optimiser le choix des paramètres fréquentiels dans cette tâche et de ne pas reproduire cette forme d'incertitude inhérente aux études disponibles qui choisissent arbitrairement ou sur des bases empiriques la fréquence de leurs SEIC.

Si le cortex entorhinal a été privilégié pour des tâches en mémoire spatiale (Suthana et al., 2012; Jacobs et al., 2016), nous privilégierions des SEIC du cortex périrhinal et des tâches en mémoire de reconnaissance visuelle et verbale, comme celles qu'a déjà développé notre équipe, chez sujets épileptiques. La position de gatekeeper du cortex périrhinal et sa propension à activer le rappel mnésique lors des SEIC justifient de privilégier cette structure. On peut discuter l'intérêt de comparer un tel protocole de SEIC du cortex périrhinal avec des SEIC de la région cingulaire postérieure, avec l'hypothèse que seules les SEIC périrhinales pourront moduler les performances mnésiques.

De manière contemporaine, il sera possible d'étudier les modifications de l'activité neuronale, à différents sites, consécutives aux SEIC. Parce que nous ne disposons pas encore des algorithmes permettant de détecter en direct l'état cérébral, une tâche cognitive se basant sur des SEIC pendant l'encodage, d'autres pendant la phase de rappel pourra d'abord être proposée.

### **3.6. Une tâche pour une étude du comportement des time cells en veille et dans le sommeil chez l'Homme.**

Ou comment relier le rêve, la caractérisation du déjà-rêvé, l'hypothèse émise sur l'implication de l'hippocampe dans la sensation de présience et le développement des enregistrements neuronaux avec une nouvelle électrode hybride intracrânienne...

Nous avons vu plus haut que les corrélats neuronaux du rêve étaient peu connus. La raison pour laquelle notre perception du temps est complètement modifiée au cours de notre activité onirique l'est encore moins, en particulier au cours du sommeil paradoxal : sur des temps courts de sommeil REM, nous pouvons avoir l'impression de revivre des événements très longs à l'échelle d'une journée ou de quelques heures. A notre connaissance, les bases anatomofonctionnelles d'une telle distorsion temporelle ne sont pas connues.

Nous avons obtenu l'accord du CPP pour l'enregistrement nocturne de tous nos patients implantés avec des micromacroélectrodes intracérébrales. En prenant l'exemple des études qui ont mis en évidence des time-cells chez l'animal (MacDonald et al., 2011; Eichenbaum, 2013) et celles



qui ont étudié le rappel des séquences temporelles d'items présentés au sujet (Ranganath & Hsieh, 2016), nous réfléchissons à la mise au point d'une tâche cognitive en veille de présentations de séquences de stimuli qui doit nous permettre d'identifier des neurones hippocampiques sensibles à ces variations séquentielles et temporelles. Le design en tétrode pourrait peut-être favoriser leur identification. Parce que ces cellules participeraient à l'organisation des séquences temporelles de nos souvenirs, étudier leurs comportements dans les différents stades du sommeil et pendant la veille, notamment leur fréquence et leur pattern de décharge, il sera peut-être possible de les relier à ces distorsions temporelles et à l'agencement contextuel hiérarchique et fantaisiste de nos contenus oniriques.

## K. Conclusions

La littérature du XIX<sup>ème</sup> siècle a contribué à la description des illusions mnésiques que nous pouvons tous ressentir : Dickens a donné l'une des définitions les plus célèbres du déjà-vu dans *David Copperfield* et Proust a vulgarisé sans le vouloir les réminiscences involontaires, et plus précisément l'ecphorie, ce bref moment où l'intégralité du souvenir est mentalement visualisée, via une madeleine trempée dans le thé. Au XX<sup>ème</sup> siècle, Penfield a été le premier à reproduire artificiellement ces illusions mnésiques par des stimulations électriques corticales, qui deviendront une source d'inspiration pour la neuromodulation mnésique par les stimulations électriques intracérébrales (SEIC). Au XXI<sup>ème</sup> siècle, depuis environ 10 ans, se multiplient les tentatives d'augmentation des performances mnésiques humaines par SEIC, dans le but avoué d'améliorer les troubles cognitifs et dans l'objectif moins avoué du transhumanisme. Mais les résultats en sont contradictoires et faibles. Nous sommes toujours incapables d'activer les réseaux mnésiques de manière reproductible et ne maîtrisons pas les effets des SEIC dont le choix des paramètres est empirique. Surtout, les corrélats neuronaux de la mémoire à long-terme que les SEIC sont censées activer restent imparfaitement connus.

Dans ce contexte, les phénomènes expérientiels mnésiques ressentis par les patients épileptiques, du déjà-vu aux réminiscences, spontanés ou induits par la SEIC, représentent une véritable porte d'entrée vers les réseaux de la mémoire à long-terme et un modèle pour comprendre comment activer ces réseaux par la SEIC. Ils sont d'ailleurs l'une des sources d'inspiration des essais de la neuromodulation mnésique. Pourtant, ils restent sous-exploités et sources de neuromythes comme celui d'une mémoire hautement stable.

Par une étude plus approfondie et multidimensionnelle (phénoménologique et électrophysiologique), avec différentes méthodes, nous avons démontré que :

- Les SEIC peuvent induire une grande variété de souvenirs appartenant aux différents systèmes de la mémoire déclarative (ex. des souvenirs sémantiques ou autobiographiques épisodiques). Mais il s'agit majoritairement de souvenirs peu contextualisés et fragmentaires, en faveur d'une sémantisation progressive de nos souvenirs allant à l'encontre du mythe d'une mémoire hautement stable.
- Le déjà-rêvé est une entité phénoménologique hétérogène, dont les sous-types et les localisations des SEIC qui les provoquent sont concordants avec les réseaux du rappel mnésique en veille. Il pourrait s'agir d'un modèle d'étude intéressant du contenu et du rappel des rêves.

- L'étude du cas d'une patiente épileptique avec atrophie sévère bi-hippocampique et préservation du cortex périrhinal ayant développé des déjà-vu récurrents et des phénomènes avec préscience renforce l'hypothèse que le cortex périrhinal, sous-tendant la familiarité, est une région centrale pour le déjà-vu, et que la recollection ou l'hippocampe ne jouent aucun rôle dans le déjà-vu. Des altérations de l'hippocampe, gérant normalement l'organisation temporelle de nos souvenirs, pourraient expliquer l'émergence de la préscience.
- Les réseaux mnésiques ne peuvent pas être activés par n'importe lequel de leurs hubs. Il existe des voies d'accès préférentielles (*input gates*), plus facilement activables et dont la nature qualitative des souvenirs dépend largement. Le cortex rhinal semble être le *gatekeeper* de ces réseaux mnésiques, où les SEIC sont le plus souvent à l'origine de réminiscences. Il existe des *portes fermées* à la neuromodulation, comme la région cingulaire postérieure, où les SEIC n'induisent jamais de phénomène mnésique. L'architecture inhérente aux réseaux et le rôle propre de chaque structure sont probablement en cause. Des structures mixtes, à la fois mnésiques et perceptuelles, semblent plus facilement activables.
- La connectivité est significativement plus importante au sein d'un large réseau bitemporal pendant les réminiscences que les autres SEIC (négatives ou induisant d'autres phénomènes). Cette augmentation de connectivité existe dans différentes bandes de fréquence (alpha et thêta en particulier) et varie selon la nature des souvenirs. Ces résultats supportent les théories prônant que le rappel des souvenirs complexes nécessite une synchronisation simultanée dans différentes bandes de fréquence au sein d'un même réseau (*multiplexed memories*).

**La mémoire humaine peut donc être activée de manière prédictible par les SEIC qui semblent reproduire des patterns normaux de la cognition. Restent à déterminer les paramètres optimaux, électriques notamment, pour l'activer de façon reproductible. Nous débutons l'analyse de l'impact de la fréquence de SEIC et de son adaptation à la localisation cérébrale, en particulier sur l'activité neuronale unitaire, ce qui n'a encore jamais été fait in vivo chez l'Homme. Enfin, nos travaux sont l'illustration que par une analyse plus fine des phénomènes (nécessitant des interviews détaillés) en lien avec les conceptions modernes de la mémoire à long terme et une meilleure identification des sous-types de phénomènes (avec l'utilisation de classifications fonctionnelles), qu'il est possible d'obtenir plus d'informations pertinentes sur leurs corrélats neuronaux et surtout sur certains effets de la stimulation électrique cérébrale.**

## L. Références

- Addis, D.R. (2018). Are episodic memories special? On the sameness of remembered and imagined event simulation. *J. R. Soc. New Zeal.* 48, 64–88.
- Addis, D.R., and Schacter, D.L. (2012). The hippocampus and imagining the future : where do we stand ? *Front. Hum. Neurosci.* 5, 1–15.
- Addis, D.R., Moscovitch, M., and McAndrews, M.P. (2007). Consequences of hippocampal damage across the autobiographical memory network in left temporal lobe epilepsy. *Brain* 130, 2327–2342.
- Afraz, S.R., Kiani, R., and Esteky, H. (2006). Microstimulation of inferotemporal cortex influences face categorization. *Nature* 442, 692–695.
- Aggleton, J.P. (1986). A description of the amygdalo-hippocampal interconnections in the macaque monkey. *Exp. Brain Res.* 64, 515–526.
- Aggleton, J.P. (2012). Multiple anatomical systems embedded within the primate medial temporal lobe: Implications for hippocampal function. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 36, 1579–1596.
- Aggleton, J.P., and Brown, M.W. (1999). Episodic memory , amnesia , and the hippocampal – anterior thalamic axis. 425–489.
- Aggleton, J.P., Saunders, R.C., Wright, N.F., and Vann, S.D. (2014). The origin of projections from the posterior cingulate and retrosplenial cortices to the anterior, medial dorsal and laterodorsal thalamic nuclei of macaque monkeys. *Eur. J. Neurosci.* 39, 107–123.
- Aggleton, J.P., Pralus, A., Nelson, A.J.D., and Hornberger, M. (2016). Thalamic pathology and memory loss in early Alzheimer ' s disease : moving the focus from the medial temporal lobe to Papez circuit.
- Alvarez, C. X., and Brown, S. W. (2002). What people believe about memory despite the research evidence. *The General Psychologist* 37, 1-6.
- Ally, B. a., Hussey, E.P., and Donahue, M.J. (2012). A case of hyperthymesia: rethinking the role of the amygdala in autobiographical memory. *Neurocase* 19, 1–16.
- Amengual, J.L., Vernet, M., Adam, C., and Valero-Cabré, A. (2017). Local entrainment of oscillatory activity induced by direct brain stimulation in humans. *Sci. Rep.* 7, 1–12.
- Anderson, J., and Bower, G.H. (1972). Recognition and Retrieval Process in Free recall. *Psychol. Rev.* 79, 97–123.
- Andrews-hanna, J.R., Reidler, J.S., Sepulcre, J., Poulin, R., and Buckner, R.L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron* 550–562.
- Antal, A., and Paulus, W. (2013). Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front. Hum. Neurosci.* 7.
- Aragon L. Aurélien. (1944) Gallimard édition. p. 37.
- Arcot Desai, S., Gutekunst, C.-A., Potter, S.M., and Gross, R.E. (2014). Deep brain stimulation macroelectrodes compared to multiple microelectrodes in rat hippocampus. *Front. Neuroeng.* 7, 1–8.
- Asanuma, H., Arnold, A., & Zarzecki, P. (1976). Further study on the excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation. *Experimental Brain Research*, 26(5), 443-461.
- Avena-Koenigsberger, A., Misic, B., and Sporns, O. (2017). Communication dynamics in complex brain networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 17–33.
- Babiloni, C., Babiloni, F., Carducci, F., Cappa, S., Cincotti, F., Percio, C. Del, Miniussi, C., Moretti, V., Pasqualetti, P., Rossi, S., et al. (2004). Human cortical EEG rhythms during long-term episodic memory task . A high-resolution EEG study of the HERA model. *Measurement* 21, 1576–1584.
- Bachevalier, J., and Mishkin, M. (1986). Visual recognition impairment follows ventromedial but not surgery and histology. *Behav. Brain Res.* 20, 249–261.
- Balestrini, S., Francione, S., Mai, R., Castana, L., Casaceli, G., Marino, D., Provinciali, L., Cardinale, F., and Tassi, L. (2015). Multimodal responses induced by cortical stimulation of the parietal lobe: A stereo-electroencephalography study. *Brain* 138, 2596–2607.

- Bancaud J, Talairach J. (1965). La stéréo-électroencéphalographie dans l'épilepsie: informations neurophysiopathologiques apportées par l'investigation fonctionnelle stéréotaxique. Paris: Masson et Cie.
- Bancaud, J., Favel, P., Bonis, A., Bordas-Ferrer, M., Miravet, J., & Talairach, J. (1970). Paroxysmal sexual manifestations and temporal lobe epilepsy. Clinical, EEG and SEEG study of a case of epilepsy of tumoral origin. *Revue neurologique* 123(4), 217.
- Bancaud, J., Brunet-Bourgin, F., Chauvel, P., and Halgren, E. (1994). Anatomical origin of déjà vu and vivid "memories" in human temporal lobe epilepsy. *Brain* 117 ( Pt 1, 71–90.
- Barbeau, E.J. (2011). Les modèles de la mémoire : approche anatomo-fonctionnelle et représentationnelle hiérarchique. *Rev Neuropsychol* 3, 104–111.
- Barbeau, E., Sontheimer, A., Joubert, S., Didic, M., Felician, O., Tramoni, E., Grimault, S., Ceccaldi, M., and Poncet, M. (2004). Le cortex périrhinal chez l'homme. *Rev. Neurol. (Paris)*. 160, 401–411.
- Barbeau, E., Wendling, F., Régis, J., Duncan, R., Poncet, M., Chauvel, P., and Bartolomei, F. (2005a). Recollection of vivid memories after perirhinal region stimulations: synchronization in the theta range of spatially distributed brain areas. *Neuropsychologia* 43, 1329–1337.
- Barbeau, E.J., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer, A., Ceccaldi, M., and Poncet, M. (2005b). Preserved Visual Recognition Memory in an Amnesic Patient With Hippocampal Lesions. 596, 587–596.
- Barbeau, E.J., Pariente, J., Felician, O., and Puel, M. (2011). Visual recognition memory: A double anatomo-functional dissociation. *Hippocampus* 21, 929–934.
- Bartolomei, F., Barbeau, E., Gavaret, M., Guye, M., and McGonigal, A. (2004). Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and.
- Bartolomei, F., Barbeau, E.J., Nguyen, T., McGonigal, A., Régis, J., Chauvel, P., and Wendling, F. (2012). Rhinal-hippocampal interactions during déjà vu. *Clin. Neurophysiol.* 123, 489–495.
- Bartolomei, F., Lagarde, S., Médina Villalon, S., McGonigal, A., and Benar, C.G. (2016). The "Proust phenomenon": Odor-evoked autobiographical memories triggered by direct amygdala stimulation in human. *Cortex* 0, 7–9.
- Bartolomei, F., Lagarde, S., Wendling, F., McGonigal, A., Jirsa, V., Guye, M., and Bénar, C. (2017). Defining epileptogenic networks : Contribution of SEEG and signal analysis. *Epilepsia* 1–17.
- Baylis, L.L., Rolls, E.T., and Baylis, G.C. (1995). Afferent connections of the caudolateral orbitofrontal cortex taste area of the primate. *Neuroscience* 64, 801–812.
- Benabid, A.L. (1997). Deep brain stimulation for Parkinson ' s disease. 696–706.
- Benabid, A.L. (2003). Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 696–706.
- Benabid, A.L., Chabardès, S., Mitrofanis, J., and Pollak, P. (2009). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurochir. (Wien)*. 8, 67–81.
- Berger, T.W., Hampson, R.E., Song, D., Goonawardena, A., Marmarelis, V.Z., and Deadwyler, S.A. (2011). A cortical neural prosthesis for restoring and enhancing memory. *J. Neural Eng.* 8.
- Bergson, H., 1920. *Mind-Energy: Lectures and Essays*. Holt Co, New York.
- Beuter, A., Lefaucheur, J.P., and Modolo, J. (2014). Closed-loop cortical neuromodulation in Parkinson's disease: An alternative to deep brain stimulation? *Clin. Neurophysiol.* 125, 874–885.
- Bickford, R.G., Mulder, D.W., Dodge Jr., H.W., Svien, H.J., Rome, H.P., 1958. Changes in Memory Function Produced by Electrical Stimulation of the Temporal Lobe in Man. *Research Publications of the Association for Research in Nervous & Mental Disease* 227–243.
- Bird, C.M., and Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: Insights from spatial processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 9, 182–194.
- Blackmore, S. (2000). *The meme machine* (Vol. 25). Oxford Paperbacks.
- Bland, B.H., Anderson, P., Ganes, T., and Sveen, O. (1980). Automated Analysis of Rhythmicity of Physiologically Identified Hippocampal Formation Neurons. *Exp. Brain Res.* 38, 205–219.
- Blume, W.T., Jones, D.C., and Pathak, P. (2004). Properties of after-discharges from cortical electrical stimulation in focal epilepsies. *Clin. Neurophysiol.* 115, 982–989.

- Blumenfeld, Z., and Brontë-Stewart, H. (2015). High Frequency Deep Brain Stimulation and Neural Rhythms in Parkinson's Disease. *Neuropsychol. Rev.* 25, 384–397.
- Borchers, S., Himmelbach, M., Logothetis, N., and Karnath, H.-O. (2012). Direct electrical stimulation of human cortex - the gold standard for mapping brain functions? *Nat Rev Neurosci* 13, 63–70.
- Bos, E.M., Spoor, J.K.H., Smits, M., Schouten, J.W., and Vincent, A.J.P.E. (2016). Out-of-body experience during awake craniotomy. *World Neurosurg.* 1–5.
- Brázdil, M., Chlebus, P., Mikl, M., Pažourková, M., Krupa, P., and Rektor, I. (2005). Reorganization of language-related neuronal networks in patients with left temporal lobe epilepsy - An fMRI study. *Eur. J. Neurol.* 12, 268–275.
- Brázdil, M., Mareček, R., Urbánek, T., Kašpárek, T., Mikl, M., Rektor, I., and Zeman, A. (2012). Unveiling the mystery of déjà vu: The structural anatomy of déjà vu. *Cortex* 48, 1240–1243.
- Bressler, S., and Kelso, J. a S. (2001). Cortical coordination dynamics. *Trends Cogn. Sci.* 5, 26–36.
- Bressler, S.L., and Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn. Sci.* 14, 277–290.
- Brown, M.W., and Aggleton, J.P. (2001). Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 51–61.
- Brown, A. S. (2004). The déjà vu experience. Psychology Press.
- Bruel-Jungerman, E. (2006). Long-Term Potentiation Enhances Neurogenesis in the Adult Dentate Gyrus. *J. Neurosci.* 26, 5888–5893.
- Bubb, E.J., Kinnavane, L., and Aggleton, J.P. (2017). Hippocampal–diencephalic–cingulate networks for memory and emotion: An anatomical guide. *Brain Neurosci. Adv.* 1, 239821281772344.
- Bucher, D., and Goaillard, J.M. (2011). Beyond faithful conduction: Short-term dynamics, neuromodulation, and long-term regulation of spike propagation in the axon. *Prog. Neurobiol.* 94, 307–346.
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., and Schacter, D.L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 1–38.
- Burke, J.F., Sharan, A.D., Sperling, M.R., Ramayya, A.G., Evans, J.J., Healey, M.K., Beck, E.N., Davis, K.A., Lucas, T.H., and Kahana, M.J. (2014). Theta and High-Frequency Activity Mark Spontaneous Recall of Episodic Memories. *J. Neurosci.* 34, 11355–11365.
- Burwell, R.D. (2006). The Parahippocampal Region: Corticocortical Connectivity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 911, 25–42.
- Butson, C.R., and McIntyre, C.C. (2007). Differences among implanted pulse generator waveforms cause variations in the neural response to deep brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 118, 1889–1894.
- Butson, C.R., Maks, C.B., and McIntyre, C.C. (2006). Sources and effects of electrode impedance during deep brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 117, 447–454.
- van Buuren, M. (2006). Proust phénoménologue. *Poétique* 148, 387.
- Buzsáki, G. (1996). The Hippocampo-Neocortical Dialogue. *Cereb. Cortex* 6, 81–92.
- Buzsáki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33, 325–340.
- Buzsáki, G. (2004). Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat. Neurosci.* 7, 446–451.
- Buzsáki, G. (2005). Theta rhythm of navigation: Link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus* 15, 827–840.
- Buzsáki, G., and Draguhn, A. (2004). Neuronal Oscillations in Cortical Networks. *Science (80-. )*. 304, 1926–1929.
- Buzsáki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press, Oxford.
- Penfield, W., & Boldrey, E. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 60(4), 389–443.
- Byrne, P., and Becker, S. (2009). Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial memory and imagery. *Psychol. Rev.* 114, 340–375.
- Byrne, P., Becker, S., and Burgess, N. (2007). Remembering the past and imagining the future: a neural model of spatial

memory and imagery. *Psychol. Rev.* **114**, 340–375.

Cabeza, R., and Jacques, P.S. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn. Sci.* **11**.

Cabeza, and Saint-Jacques (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory.

Canals, S., Beyerlein, M., Merkle, H., and Logothetis, N.K. (2009). Functional MRI Evidence for LTP-Induced Neural Network Reorganization. *Curr. Biol.* **19**, 398–403.

Canolty, R.T., and Knight, R.T. (2010). The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn. Sci.* **14**, 506–515.

Carron, R., Chaillet, A., Filipchuk, A., Pasillas-Lépine, W., and Hammond, C. (2013). Closing the loop of deep brain stimulation. *Front. Syst. Neurosci.* **7**, 1–18.

Caruana, F., Gerbella, M., Avanzini, P., Gozzo, F., Pelliccia, V., Mai, R., Abdollahi, R.O., Cardinale, F., Sartori, I., Lo Russo, G., et al. (2018). Motor and emotional behaviours elicited by electrical stimulation of the human cingulate cortex. *Brain* 3035–3051.

Van Cauter, T., Camon, J., Alvernhe, A., Elduayen, C., Sargolini, F., and Save, E. (2013). Distinct roles of medial and lateral entorhinal cortex in spatial cognition. *Cereb. Cortex* **23**, 451–459.

Cermak, L.S. (1984). The episodic–semantic distinction in amnesia. *Neuropsychol. Mem.* 55–62.

Cermak, L.S., and O'Connor, M. (1983). The anterograde and retrograde retrieval ability of a patient with amnesia due to encephalitis. *Neuropsychologia* **21**, 213–234.

Changeux, J.P., and Dehaene, S. (1989). Neuronal models of cognitive functions. *Cognition* **33**, 63–109.

Chapman, L.F., Walter, R.D., Markham, C.H., Rand, R.W., Crandall, P.H., (1966). Memory changes induced by stimulation of hippocampus or amygdala in epilepsy patients with implanted electrodes. *Trans. Am. Neurol. Assoc.* **92**, 50–56.

Chassoux, F., Devaux, B., Landré, E., Turak, B., Nataf, F., Varlet, P., Chodkiewicz, J.P., and Dumas-Duport, C. (2000). Stereoelectroencephalography in focal cortical dysplasia: a 3D approach to delineating the dysplastic cortex. *Brain* **123** ( Pt 8), 1733–1751.

Chauvel, P. (2014). Pathophysiology of Déjà Vu and Reminiscences in Epilepsy. *Proceedings of the Belgian Royal Academies of Medicine*, **3**, 104–113.

Chen, C., Shih, Y.-H., Yen, D.-J., Lin, J.-F., Guo, Y.-C., Yu, H.-Y., and Yiu, C.-H. (2003). Olfactory auras in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* **44**, 257–260.

Chételat, G., Desgranges, B., de la Sayette, V., Viader, F., Berkouk, K., Landeau, B., Lalevée, C., Le Doze, F., Dupuy, B., Hannequin, D., et al. (2003). Dissociating atrophy and hypometabolism impact on episodic memory in mild cognitive impairment. *Brain* **126**, 1955–1967.

Chkhenkeli, S.A., Šramka, M., Lortkipanidze, G.S., Rakviashvili, T.N., Bregvadze, E.S., Magalashvili, G.E., Gagoshidze, T.S., and Chkhenkeli, I.S. (2004). Electrophysiological effects and clinical results of direct brain stimulation for intractable epilepsy. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **106**, 318–329.

Choo, I. H., Lee, D. Y., Oh, J. S., Lee, J. S., Lee, D. S., Song, I. C., ... Woo, J. I. (2010). Posterior cingulate cortex atrophy and regional cingulum disruption in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, **31**(5), 772–779.

Cipolli, C., and Poli, D. (1992). Story structure in verbal reports of mental sleep experience after awakening in REM sleep. *Sleep* **15**, 133–142.

Cipolli, C., Fagioli, I., Baroncini, P., Fumai, A., Marchiò, B., Sancini, M., Tuozi, G., and Salzarulo, P. (1992). Recall of mental sleep experience with or without prior verbalization. *Am. J. Psychol.* **105**, 385–407.

Cipolli, C., Ferrara, M., De Gennaro, L., and Plazzi, G. (2017). Beyond the neuropsychology of dreaming: Insights into the neural basis of dreaming with new techniques of sleep recording and analysis. *Sleep Med. Rev.* **35**, 8–20.

Cogan, S.F. (2008). Neural Stimulation and Recording Electrodes. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **10**, 275–309.

Coleshill, S.G., Binnie, D.C., Morris, R.G., Alarcón, G., van Emde Boas, W., Velis, D.N., Simmons, A., Polkey, C.E., van Veelen, C.W.M., and van Rijen, P.C. (2004). Material-Specific Recognition Memory Deficits Elicited by Unilateral Hippocampal Electrical Stimulation. *J. Neurosci.* **24**, 1612–1616.

Collinger, J.L., Wodlinger, B., Downey, J.E., Wang, W., Tyler-Kabara, E.C., Weber, D.J., McMorland, A.J.C., Velliste, M., Boninger, M.L., and Schwartz, A.B. (2013). High-performance neuroprosthetic control by an individual with tetraplegia. *Lancet* **381**, 557–564.

- Conway, M.A. (2009). Episodic memories. *Neuropsychologia* 47, 2305–2313.
- Conway, M.A., and Pleydell-Pearce, C.W. (2000). The Construction of Autobiographical Memories in the Self-Memory System. *Psychol. Rev.* 107, 261–288.
- Conway, M.A., Pleydell-Pearce, C.W., Whitecross, S.E., and Sharpe, H. (2003). Neurophysiological correlates of memory for experienced and imagined events. *Neuropsychologia* 41, 334–340.
- Conway, M.A., Singer, J.A., and Tagini, A. (2004). The Self and Autobiographical Memory: Correspondence and Coherence. *Soc. Cogn.* 22, 491–529.
- Corkin, S. (2002). TIMELINE What's new with the amnesic patient H.M.? *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 153–160.
- Crone, N.E., Sinai, A., and Korzeniewska, A. (2006). Chapter 19 High-frequency gamma oscillations and human brain mapping with electrocorticography. *Prog. Brain Res.* 159, 275–295.
- Curot, J., Busigny, T., Valton, L., Denuelle, M., Vignal, J.P., Maillard, L., Chauvel, P., Pariente, J., Trebuchon, A., Bartolomei, F., et al. (2017). Memory scrutinized through electrical brain stimulation: A review of 80 years of experiential phenomena. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 78, 161–177.
- Van Damme, I., Kaplan, R.L., Levine, L.J., and Loftus, E.F. (2017). Emotion and false memory: How goal-irrelevance can be relevant for what people remember. *Memory* 25, 201–213.
- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Curr. Opin. Neurobiol.* 16, 693–700.
- David, O., Bastin, J., Chabardès, S., Minotti, L., and Kahane, P. (2010). Studying network mechanisms using intracranial stimulation in epileptic patients. *Front. Syst. Neurosci.* 4, 148.
- Dawkins, R. (1976). *The selfish gene* Oxford university press. New York.
- DeSalvo, M.N., Douw, L., Tanaka, N., Reinsberger, C., and Stuffelbeam, S.M. (2014). Altered Structural Connectome in Temporal Lobe Epilepsy. *Radiology* 270, 842–848.
- Desmurget, M., Reilly, K.T., Richard, N., Szathmari, a, Mottolese, C., and Sirigu, a (2009). Movement intention after parietal cortex stimulation in humans. *Science* 324, 811–813.
- Desmurget, M., Song, Z., Mottolese, C., and Sirigu, A. (2013). Re-establishing the merits of electrical brain stimulation. *Trends Cogn. Sci.* 17, 442–449.
- Detorakis, G.I., Chaillet, A., Palfi, S., and Senova, S. (2015). Closed-loop stimulation of a delayed neural fields model of parkinsonian STN-GPe network: A theoretical and computational study. *Front. Neurosci.* 9, 1–16.
- Dorval, A. D., Kuncel, A. M., Birdno, M. J., Turner, D. A., & Grill, W. M. (2010). Deep brain stimulation alleviates parkinsonian bradykinesia by regularizing pallidal activity. *Journal of neurophysiology* 104(2), 911-921.
- Dostrovsky, J.O., and Lozano, A.M. (2002). Mechanisms of deep brain stimulation. *Mov. Disord.* 17, S63–S68.
- Duffau, H., Lopes, M., Arthuis, F., Bitar, a, Sichez, J.-P., Van Effenterre, R., and Capelle, L. (2005). Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 76, 845–851.
- Duvernoy, H. M. (2005). *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Springer Science & Business Media.
- Düzel, E., Penny, W.D., and Burgess, N. (2010). Brain oscillations and memory. *Curr. Opin. Neurobiol.* 20, 143–149.
- Eapen, B.C., Murphy, D.P., and Cifu, D.X. (2017). Neuroprosthetics in amputee and brain injury rehabilitation. *Exp. Neurol.* 287, 479–485.
- Eichenbaum, H. (2000). A cortical–hippocampal system for declarative memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 1, 41–50.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu. Rev. Neurosci.* 30, 123-152.
- Eichenbaum, H. (2013). Memory on time. *Trends Cogn. Sci.* 17, 81–88.
- Ej, T. (1996). Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses. *TL - 65. J. Neurosci. Methods* 65 VN-r, 1–17.



- Ekstrom, A.D., and Ranganath, C. (2017). Space, time, and episodic memory: The hippocampus is all over the cognitive map. *Hippocampus* 1–8.
- Ekstrom, A.D., Copara, M.S., Isham, E.A., Wang, W. chun, and Yonelinas, A.P. (2011). Dissociable networks involved in spatial and temporal order source retrieval. *Neuroimage* 56, 1803–1813.
- Encinas, J.M., Hamani, C., Lozano, A.M., and Enikolopov, G. (2011). Neurogenic hippocampal targets of deep brain stimulation. *J. Comp. Neurol.* 519, 6–20.
- Engel, A.K., Fries, P., König, P., Brecht, M., and Singer, W. (1999). Temporal Binding, Binocular Rivalry, and Consciousness. *Conscious. Cogn.* 8, 128–151.
- Engel, A.K., Fries, P., and Singer, W. (2001). Dynamic predictions: Oscillations and synchrony in top–down processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 704–716.
- Esposito, M. J., Nielsen, T. A., & Paquette, T. (2004). Reduced Alpha power associated with the recall of mentation from Stage 2 and Stage REM sleep. *Psychophysiology* 41(2), 288–29
- Ezzyat, Y., Kragel, J.E., Burke, J.F., Levy, D.F., Lyalenko, A., Wanda, P., O’Sullivan, L., Hurley, K.B., Busygin, S., Pedisich, I., et al. (2016). Direct Brain Stimulation Modulates Encoding States and Memory Performance in Humans. *Curr. Biol.* 27, 1251–1258.
- Ezzyat, Y., Wanda, P.A., Levy, D.F., Kadel, A., Aka, A., Pedisich, I., Sperling, M.R., Sharan, A.D., Lega, B.C., Burks, A., et al. (2018). Closed-loop stimulation of temporal cortex rescues functional networks and improves memory. *Nat. Commun.* 9.
- Faber, K.M., and Johnson, L.N. (2003). Hallucinating the past: A case of spontaneous and involuntary recall of long-term memories: Perspectives on the hemispheric organization of visual memory. *J. Neurol.* 250, 55–62.
- Fell, J., and Axmacher, N. (2011). The role of phase synchronization in memory processes. *Neuroscience* 12.
- Fell, J., Fernández, G., Lutz, M.T., Kockelmann, E., Burr, W., Schaller, C., Elger, C.E., and Helmstaedter, C. (2006). Rhinal-hippocampal connectivity determines memory formation during sleep. *Brain* 129, 108–114.
- Fell, J., Ludowig, E., Rosburg, T., Axmacher, N., and Elger, C.E. (2008). Phase-locking within human mediotemporal lobe predicts memory formation. *Neuroimage* 43, 410–419.
- Fell, J., Staresina, B.P., Do Lam, A.T. a, Widman, G., Helmstaedter, C., Elger, C.E., and Axmacher, N. (2013). Memory modulation by weak synchronous deep brain stimulation: A pilot study. *Brain Stimul.* 6, 270–273.
- Feindel, W., and Penfield, W. (1954). Localization of discharge in temporal lobe automatism. *AMA Archives of Neurology & Psychiatry* 72(5), 605–630.
- Ferenczi, S. (1955). A case of “déjà vu”. In: *Final contributions to the problems and methods of psychoanalysis*. New York: Basic Books. 319–320.
- Ferguson, S.M., Rayport, M., Gardner, R., Kass, W., Weiner, H., and Reiser, M.F. (1969). Similarities in mental content of psychotic states, spontaneous seizures, dreams, and responses to electrical brain stimulation in patients with temporal lobe epilepsy. *Psychosom. Med.* 31, 479–498.
- Fetsch, C.R., Kiani, R., Newsome, W.T., and Shadlen, M.N. (2014). Effects of Cortical Microstimulation on Confidence in a Perceptual Decision. *Neuron* 83, 797–804.
- Fish, D.R., Gloor, P., Quesney, F.L., and Olivier, a (1993). Clinical responses to electrical brain stimulation of the temporal and frontal lobes in patients with epilepsy. *Pathophysiological implications. Brain* 116 ( Pt 2, 397–414.
- Fisher, R.S. (2011). Neurostimulation for epilepsy: Do we know the best stimulation parameters? *Epilepsy Curr.* 11, 203–204.
- Fisher, R.S., and Velasco, A.L. (2014). Electrical brain stimulation for epilepsy. *Nat. Publ. Gr.* 10, 261–27059.
- Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., Oommen, K., Osorio, I., Nazzaro, J., Labar, D., et al. (2010). Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* 51, 899–908.
- Fontaine, D., Deudon, A., Lemaire, J.J., Razzouk, M., Viau, P., Darcourt, J., and Robert, P. (2013). Symptomatic treatment of memory decline in Alzheimer’s disease by deep brain stimulation: A feasibility study. *J. Alzheimer’s Dis.* 34, 315–323.
- Foster, B.L., and Parvizi, J. (2017). Direct cortical stimulation of human posteromedial cortex. 1–7.
- Fox, M.D., Buckner, R.L., Liu, H., Chakravarty, M.M., Lozano, A.M., and Pascual-Leone, A. (2014). Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 111,

E4367–E4375.

Frankland, P.W., and Josselyn, S.A. (2016). Hippocampal neurogenesis and memory clearance. *Neuropsychopharmacology* 41, 382–383.

Frankland, P.W., Köhler, S., and Josselyn, S.A. (2013). Hippocampal neurogenesis and forgetting. *Trends Cogn. Sci.* 36, 497–503.

Fransson, P., and Marrelec, G. (2008). The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* 42, 1178–1184.

Frauscher, B., von Ellenrieder, N., Zemann, R., Doležalová, I., Minotti, L., Olivier, A., Hall, J., Hoffmann, D., Nguyen, D.K., Kahane, P., et al. (2018). Atlas of the normal intracranial electroencephalogram: neurophysiological awake activity in different cortical areas. *Brain* 1130–1144.

Freud, S., 1920. Beyond the pleasure principle. The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XVIII (1920–1922).

Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K.J., Spencer, S.S., and Spencer, D.D. (1991). Functional Organization of Human Supplementary Studied by Electrical Stimulation Motor Cortex.

Fried, I., MacDonald, K. a, and Wilson, C.L. (1997). Single neuron activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects. *Neuron* 18, 753–765.

Fried, I., Wilson, C.L., Maidment, N.T., Engel, J., Behnke, E., Fields, T.A., Macdonald, K.A., Morrow, J.W., and Ackerson, L. (1999). Cerebral microdialysis combined with single-neuron and electroencephalographic recording in neurosurgical patients. *J. Neurosurg.* 91, 697–705.

Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics : neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn. Sci.* 9(10), 474-480.

Fries, P. (2009). Neuronal Gamma-Band Synchronization as a Fundamental Process in Cortical Computation. *Annu. Rev. Neurosci.* 32, 209–224.

Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron*, 88(1), 220–235.

Fritsch, G. & Hitzig, E. Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch. Anat. Physiol.* 37, 300–332 (1870)

Fouillée A. (1885). Memory and recognition of memories. *Revue des deux mondes.* 131-162.

Fuentemilla, L., Barnes, G.R., Düzel, E., and Levine, B. (2014). Theta oscillations orchestrate medial temporal lobe and neocortex in remembering autobiographical memories. *Neuroimage* 85, 730–737.

Funkhouser, A.T., and Schredl, M. (2010). The frequency of déjà vu (déjà rêve) and the effects of age, dream recall frequency and personality factors. *Int. J. Dream Res.* 3, 60–64.

Gainotti, G., Almonti, S., Di Betta, A.M., and Silveri, M.C. (1998). Retrograde amnesia in a patient with retrosplenial tumour. *Neurocase* 4, 519–526.

De Gennaro, L., Cipolli, C., Cherubini, A., Assogna, F., Cacciari, C., Marzano, C., Curcio, G., Ferrara, M., Caltagirone, C., and Spalletta, G. (2011). Amygdala and hippocampus volumetry and diffusivity in relation to dreaming. *Hum. Brain Mapp.* 32, 1458–1470.

Geddes, L. A. (1994). The first stimulators - reviewing the history of electrical stimulation and the devices crucial to its development. *IEEE engineering in medicine and biology magazine*, 13(4), 532-542.

Geula, C., and Mesulam, M.M. (1996). Systematic regional variations in the loss of cortical cholinergic fibers in Alzheimer's disease. *Cereb. Cortex* 6, 165–177.

Gloor, P. (1990). Experiential Phenomena of Temporal Lobe Epilepsy. *Brain* 113, 1673–1694.

Gloor, P., Olivier, A., Quesney, L.F., and Andermann, F. (1982). The Role of the h b i c System in Phenomena of Temporal Lobe Epilepsy. 129–144.

Gloor, P., & Guberman, A. H. (1997). The temporal lobe & limbic system. *Canadian Medical Association. Journal*, 157(11), 1597.

Gordon, B., Lesser, R.P., Rance, N.E., Hart, J., Webber, R., Uematsu, S., and Fisher, R.S. (1990). Parameters for direct cortical electrical stimulation in the human: histopathologic confirmation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 75, 371–377.

- Goyal, A., Miller, J., Watrous, A.J., Lee, S.A., Coffey, T., Sperling, M.R., Sharan, A., Worrell, G., Berry, B., Lega, B., et al. (2018). Electrical stimulation in hippocampus and entorhinal cortex impairs spatial and temporal memory. *J. Neurosci.* 3049–17.
- Graham, K.S., Scahill, V.L., Hornberger, M., Barense, M.D., Lee, a. C.H., Bussey, T.J., and Saksida, L.M. (2006). Abnormal Categorization and Perceptual Learning in Patients with Hippocampal Damage. *J. Neurosci.* 26, 7547–7554.
- Graham, K. S., Barense, M. D., & Lee, A. C. (2010). Going beyond LTM in the MTL: a synthesis of neuropsychological and neuroimaging findings on the role of the medial temporal lobe in memory and perception. *Neuropsychologia*, 48(4), 831–853.
- Grant, P.F., and Lowery, M.M. (2013). Simulation of cortico-basal ganglia oscillations and their suppression by closed loop deep brain stimulation. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 21, 584–594.
- Gray, C.M., Maldonado, P.E., Wilson, M., and McNaughton, B. (1995). Tetrodes markedly improve the reliability and yield of multiple single-unit isolation from multi-unit recordings in cat striate cortex. *J. Neurosci. Methods* 63, 43–54.
- Greicius, M.D., Supekar, K., Menon, V., and Dougherty, R.F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb. Cortex* 19, 72–78.
- Griffiths, B.J., Michelmann, S., Roux, F., Chelvarajah, R., Rollings, D.T., Sawlani, V., Hamer, H., Gollwitzer, S., Kreiselmeier, G., Staesina, B., et al. (2018). Hippocampal synchrony and neocortical desynchrony cooperate to encode and retrieve episodic memories. *BioRxiv* 305698.
- Grill, W.M., Snyder, A.N., and Miocinovic, S. (2004). Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus. *Neuroreport* 15, 1137–1140.
- Guderian, S., and Düzel, E. (2005). Induced Theta Oscillations Mediate Large-Scale Synchrony With Mediotemporal Areas During Recollection in Humans. *Hippocampus* 15, 901–912.
- Guderian, S., Schott, B. H., Richardson-Klavehn, A., & Düzel, E. (2009). Medial temporal theta state before an event predicts episodic encoding success in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(13), 5365–5370.
- Guedj, E., Aubert, S., McGonigal, A., Mundler, O., and Bartolomei, F. (2010). Déjà-vu in temporal lobe epilepsy: metabolic pattern of cortical involvement in patients with normal brain MRI. *Neuropsychologia* 48, 2174–2181.
- Guskjolen, A., Epp, J.R., and Frankland, P.W. (2017). Hippocampal neurogenesis and forgetting. *Hippocampus from Cells to Syst. Struct. Connect. Funct. Contrib. to Mem. Flex. Cogn.* 95–121.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.B., and Moser, E.I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801–806.
- Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R., Honey, C.J., Van Wende, J., and Sporns, O. (2008). Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol.* 6, 1479–1493.
- Halgren, E., and Wilson, C.L. (1985). Recall deficits produced by afterdischarges in the human hippocampal formation and amygdala. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 61, 375–380.
- Halgren, E., Walter, R.D., Cherlow, D.G., and Crandall, P.H. (1978). Mental phenomena evoked by electrical stimulation of the human hippocampal formation and amygdala. *Brain* 101, 83–117.
- Hamani, C., McAndrews, M.P., Cohn, M., Oh, M., Zumsteg, D., Shapiro, C.M., Wennberg, R. a, and Lozano, A.M. (2008). Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation. *Ann. Neurol.* 63, 119–123.
- Hamani, C., Stone, S. S., Garten, A., Lozano, A. M., & Winocur, G. (2011). Memory rescue and enhanced neurogenesis following electrical stimulation of the anterior thalamus in rats treated with corticosterone. *Experimental neurology* 232(1), 100–104.
- Hampson, R.E., Song, D., Robinson, B.S., Fetterhoff, D., Dakos, A.S., Roeder, B.M., She, X., Wicks, R.T., Witcher, M.R., Couture, D.E., et al. (2018). Developing a hippocampal neural prosthetic to facilitate human memory encoding and recall. *J. Neural Eng.* 15.
- Hanslmayr, S., Staesina, B.P., and Bowman, H. (2016). Oscillations and Episodic Memory: Addressing the Synchronization/Desynchronization Conundrum. *Trends Neurosci.* 39, 16–25.
- Hardenacke, K., Shubina, E., B??hrle, C.P., Zapf, A., Lenartz, D., Klosterk??tter, J., Visser-Vandewalle, V., and Kuhn, J. (2013). Deep brain stimulation as a tool for improving cognitive functioning in Alzheimer’s dementia: A systematic review. *Front. Psychiatry* 4, 1–11.
- Hassabis, D., Kumaran, D., and Maguire, E.A. (2007). Using Imagination to Understand the Neural Basis of Episodic Memory.

J. Neurosci. 27, 14365–14374.

Hasselmo, M.E. (2005). What is the function of hippocampal theta rhythm? - Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus* 15, 936–949.

Hausser-Hauw, C., and Bancaud, J. (1987). Gustatory Hallucinations in Epileptic Seizures. *Brain* 110, 339–359.

Herrington, T.M., Cheng, J.J., and Eskandar, E.N. (2016). Mechanisms of deep brain stimulation. *J. Neurophysiol.* 115, 19–38.

van den Heuvel, M.P., and Sporns, O. (2013). Network hubs in the human brain. *Trends Cogn. Sci.* 17, 683–696.

Histed, M.H., Bonin, V., and Reid, R.C. (2009). Direct Activation of Sparse, Distributed Populations of Cortical Neurons by Electrical Microstimulation. *Neuron* 63, 508–522.

Hobson, J.A. (2009). REM sleep and dreaming: towards a theory of protoconsciousness. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 803–813.

Hogan, R.E., and Kaiboriboon, K. (2003). The “Dreamy State”: John Hughlings-Jackson’s Ideas of Epilepsy and Consciousness. 1740–1747.

Horowitz, M.J., Adams, J.E., and Rutkin, B.B. (1968). Visual imagery on brain stimulation. *Arch. Gen. Psychiatry* 19, 469–486.

Høydal, Ø.A., Skytøen, E.R., Moser, M., and Moser, E.I. (2018). Unknown - Unknown - Object-vector coding in the medial entorhinal cortex.pdf.pdf.

Hughlings Jackson, J. (1880). On right of left-sided spasm at the onset of the epileptic paroxysms , and or crude sensation warnings, and elaborate mental states. *Brain* 3(2), 192-206.

Hughlings Jackson, J. (1888). On a particular variety of epilepsy (“intellectual aura”), one case with symptoms of organic brain disease. *Brain* 11(2), 179-207

Hughlings Jackson, J. H., and Colman, W. S. (1898). Case of epilepsy with tasting movements and “dreamy state”—very small patch of softening in the left uncinate gyrus. *Brain* 21(4), 580-590.

Hughlings Jackson, J., Stewart, P. (1898). Epileptic attacks with a warning of a crude sensation of smell and with the intellectual aura (dreamy-state) in a patient who had symptoms pointing to gross organic disease of the right temporo-sphenoidal lobe. *Brain* 22(4), 534-549.

Hupbach, A., Gomez, L., Hardt, O., and Nadel, R. (2007). a Subtle Reminder Triggers Integration of New Information. *Learn. Mem.* 14, 47–53.

Illman, N. a., Butler, C.R., Souchay, C., and Moulin, C.J. a. (2012). Déjà Experiences in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res. Treat.* 2012, 1–15.

Inman, C.S., Manns, J.R., Bijanki, K.R., Bass, D., Gross, R.E., Hamann, S., and Willie, J.T. (2017). Tuning direct electrical amygdala stimulation parameters for declarative memory enhancement in humans. *Soc. Neurosci.* 2.

Isnard, J., Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoix, H., Colnat-coulbois, S., Denuelle, M., Derrey, S., Devaux, B., Dorfmueller, G., et al. (2018). French guidelines on stereoelectroencephalography ( SEEG ) Francine Chassoux i , Mathilde Chipaux c , Stéphane Clémenceau j. *Neurophysiol. Clin. / Clin. Neurophysiol.* 48, 5–13.

Jack, C.R., Albert, M.S., Knopman, D.S., McKhann, G.M., Sperling, R.A., Carrillo, M.C., Thies, B., Phelps, C.H., and Phelps, C.H. (2011). Introduction to Revised Criteria for the Diagnosis of Alzheimer’s Disease: National Institute on Aging and the Alzheimer Association Workgroups. *Alzheimers. Dement.* 7, 257–262.

Jacobs, J., Lega, B., and Anderson, C. (2012). Explaining how brain stimulation can evoke memories. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 553–563.

Jacobs, J., Miller, J., Lee, S.A., Co, T., Watrous, A.J., Michael, R., Sharan, A., Worrell, G., Berry, B., Lega, B., et al. (2016). Direct electrical stimulation of human entorhinal region and hippocampus impairs memory. 92.

Jazayeri, M., and Afraz, A. (2017). Navigating the Neural Space in Search of the Neural Code. *Neuron* 93, 1003–1014.

Jensen, A.L., and Durand, D.M. (2007). Suppression of axonal conduction by sinusoidal stimulation in rat hippocampus in vitro.

Jensen, A.L., and Durand, D.M. (2009). High Frequency Stimulation Can Block Axonal Conduction Alicia. *Exp. Neurol.* 220, 57–70.

Jensen, O., and Colgin, L.L. (2007). Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. *Trends Cogn. Sci.* 11, 267–269.

- Jensen, O., Kaiser, J., and Lachaux, J.P. (2007). Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci.* 30, 317–324.
- Jerbi, K., Ossandón, T., Hamamé, C.M., Senova, S., Dalal, S.S., Jung, J., Minotti, L., Bertrand, O., Berthoz, A., Kahane, P., et al. (2009). Task-related gamma-band dynamics from an intracerebral perspective: Review and implications for surface EEG and MEG. *Hum. Brain Mapp.* 30, 1758–1771.
- Johanson, M., Valli, K., Revonsuo, A., and Wedlund, J.-E. (2008). Content analysis of subjective experiences in partial epileptic seizures. *Epilepsy Behav.* 12, 170–182.
- Johnson, M.D., Miocinovic, S., McIntyre, C.C., and Vitek, J.L. (2008). Mechanisms and Targets of Deep Brain Stimulation in Movement Disorders. *Neurotherapeutics* 5, 294–308.
- Johnson, M.D., Lim, H.H., Netoff, T.I., Connolly, A.T., Johnson, N., Roy, A., Holt, A., Lim, K.O., Carey, J.R., Vitek, J.L., et al. (2013). Neuromodulation for brain disorders: Challenges and opportunities. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 60, 610–624.
- Jonas, J., Frismand, S., Vignal, J.P., Colnat-Coulbois, S., Koessler, L., Vespignani, H., Rossion, B., and Maillard, L. (2014a). Right hemispheric dominance of visual phenomena evoked by intracerebral stimulation of the human visual cortex. *Hum. Brain Mapp.* 35, 3360–3371.
- Jonas, J., Rossion, B., Krieg, J., Koessler, L., Colnat-Coulbois, S., Vespignani, H., Jacques, C., Vignal, J.P., Brissart, H., and Maillard, L. (2014b). Intracerebral electrical stimulation of a face-selective area in the right inferior occipital cortex impairs individual face discrimination. *Neuroimage* 99, 487–497.
- Jones-Gotman, M., Harnadek, M.C., and Kubu, C.S. (2000). Neuropsychological assessment for temporal lobe epilepsy surgery. *Can. J. Neurol. Sci.* 27, S39–S43.
- Jonker, T.R., Seli, P., and MacLeod, C.M. (2013). Putting retrieval-induced forgetting in context: An inhibition-free, context-based account. *Psychol. Rev.* 120, 852–872.
- Josselyn, S. a., Köhler, S., and Frankland, P.W. (2017). Heroes of the Engram. *J. Neurosci.* 37, 4647–4657.
- Kahana, M.J. (2006). The Cognitive Correlates of Human Brain Oscillations. *J. Neurosci.* 26, 1669–1672.
- Kahane, P., Tassi, L., Hoffmann, S.F.D., Russo, G. Lo, and Munari, C. (1993a). Manifestations électrocliniques induites par la stimulation électrique intracérébrale par “chocs” dans les épilepsies temporales. *Neurophysiol. Clin.* 22, 305–326.
- Kanai, R., Chaieb, L., Antal, A., Walsh, V., and Paulus, W. (2008). Frequency-Dependent Electrical Stimulation of the Visual Cortex. *Curr. Biol.* 18, 1839–1843.
- Kang, D., Ding, M., Topchii, I., Shifflett, L., and Kocsis, B. (2015). Theta-rhythmic drive between medial septum and hippocampus in slow wave sleep and microarousal: A Granger causality analysis. *J. Neurophysiol.* jn.00542.2015.
- Kapur, N. (1999). Syndromes of retrograde amnesia: a conceptual and empirical synthesis. *Psychol. Bull.* 125, 800–825.
- Karimi, M., Golchin, N., Tabbal, S.D., Hershey, T., Videen, T.O., Wu, J., Usche, J.W.M., Revilla, F.J., Hartlein, J.M., Wernle, A.R., et al. (2008). Subthalamic nucleus stimulation-induced regional blood flow responses correlate with improvement of motor signs in Parkinson disease. *Brain* 131, 2710–2719.
- Kim, K., Ekstrom, A.D., and Tandon, N. (2016). A network approach for modulating memory processes via direct and indirect brain stimulation: Toward a causal approach for the neural basis of memory. *Neurobiol. Learn. Mem.* 134, 162–177.
- Kim, K., Schedlbauer, A., Rollo, M., Karunakaran, S., Ekstrom, A.D., and Tandon, N. (2018). Network-based brain stimulation selectively impairs spatial retrieval. *Brain Stimul.* 11, 213–221.
- Kinoshita, M., Miyashita, K., Tsutsui, T., Furuta, T., and Nakada, M. (2016). Critical Neural Networks in Awake Surgery for Gliomas. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*.
- Kitamura, T., Ogawa, S.K., Roy, D.S., Okuyama, T., Morrissey, M.D., Smith, L.M., Redondo, R.L., and Tonegawa, S. (2017). Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science* 356, 73–78.
- Klein, S.B., Loftus, J., and Kihlstrom, J.F. (2002). Memory and Temporal Experience: the Effects of Episodic Memory Loss on an Amnesic Patient’s Ability to Remember the Past and Imagine the Future. *Soc. Cogn.* 20, 353–379.
- Klimesch, W., Freunberger, R., Sauseng, P., and Gruber, W. (2008). A short review of slow phase synchronization and memory : Evidence for control processes in different memory systems ? *Rev. Lit. Arts Am.* 5.
- Knight, R.T., and Eichenbaum, H. (2013). Multiplexed memories: A view from human cortex. *Nat. Neurosci.* 16, 257–258.
- Kobayashi, Y., and Amaral, D.G. (2003). Macaque monkey retrosplenial cortex: II. Cortical afferents. *J. Comp. Neurol.* 466,

- Kobayashi, Y., and Amaral, D.G. (2007). Macaque Monkey Retrosplenial Cortex: III. Cortical Efferents. *J. Comp. Neurol.* 810–833.
- Köhler, S., McIntosh, A.R., Moscovitch, M., and Winocur, G. (1998). Functional interactions between the medial temporal lobes and posterior neocortex related to episodic memory retrieval. *Cereb. Cortex* 8, 451–461.
- Koike, T., Kan, S., Misaki, M., and Miyauchi, S. (2011). Connectivity pattern changes in default-mode network with deep non-REM and REM sleep. *Neurosci. Res.* 69, 322–330.
- Kombos, T., and Süss, O. (2009). Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. *Neurosurg. Focus* 27, E3.
- Kombos, T., Suess, O., Kern, B.C., Funk, T., Hoell, T., Kopetsch, O., and Brock, M. (1999). Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. *Acta Neurochir. (Wien)*. 141, 1295–1301.
- Koubeissi, M.Z., Kahrman, E., Syed, T.U., Miller, J., and Durand, D.M. (2013). Low-frequency electrical stimulation of a fiber tract in temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 74, 223–231.
- Kovac, S., Scott, C.A., Maglajlija, V., Toms, N., Rodionov, R., Miserocchi, A., McEvoy, A.W., and Diehl, B. (2014). Comparison of bipolar versus monopolar extraoperative electrical cortical stimulation mapping in patients with focal epilepsy. *Clin. Neurophysiol.* 125, 667–674.
- Kovac, S., Kahane, P., and Diehl, B. (2016). Clinical Neurophysiology Seizures induced by direct electrical cortical stimulation – Mechanisms and clinical considerations. *Clin. Neurophysiol.* 127, 31–39.
- Kringelbach, M. L., Jenkinson, N., Owen, S. L. F., & Aziz, T. Z. (2007). Translational principles of deep brain stimulation, 8(8), 623–635.
- Kucewicz, M.T., Berry, B.M., Khadjevand, F., Miller, L., Kremen, V., Wanda, P., Stein, J.M., Sperling, M.R., Gorniak, R., Davis, K.A., et al. (2016). Spatiotemporal dynamics of gamma frequency oscillations reveal a widespread network for human memory processing *Mayo Systems Electrophysiology*. 2014.
- Kucewicz, M.T., Berry, B.M., Kremen, V., Miller, L.R., Khadjevand, F., Ezzyat, Y., Stein, J.M., Wanda, P., Sperling, M.R., Gorniak, R., et al. (2018). Electrical Stimulation Modulates High Gamma Activity and Human Memory Performance. *Eneuro* ENEURO.0369-17.2018.
- Kuhn, J., Hardenacke, K., Lenartz, D., Gruendler, T., Ullsperger, M., Bartsch, C., Mai, J.K., Zilles, K., Bauer, A., Matusch, A., et al. (2015). Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia. *Mol. Psychiatry* 20, 353–360.
- Kuncel, A.M., and Grill, W.M. (2004). Selection of stimulus parameters for deep brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 115, 2431–2441.
- Lachaux, J.P. (2004). Intracranial EEG and human brain mapping. *Source* 97, 613–628.
- Lachaux, J., Axmacher, N., Mormann, F., Halgren, E., and Crone, N.E. (2012). High-frequency neural activity and human cognition: past, present and possible future of intracranial EEG research. *Prog. Neurobiol.* 98, 279–301.
- Lachaux, J.P., Rudrauf, D., and Kahane, P. (2003). Intracranial EEG and human brain mapping. *J. Physiol. Paris* 97, 613–628.
- Lacruz, M.E., Valentín, A., Seoane, J.J.G., Morris, R.G., Selway, R.P., and Alarcón, G. (2010). Single pulse electrical stimulation of the hippocampus is sufficient to impair human episodic memory. *Neuroscience* 170, 623–632.
- Landré, E., Chipaux, M., Maillard, L., and Szurhaj, W. Electrophysiological technical procedures. 1–19.
- Landré, E., Chipaux, M., Maillard, L., Szurhaj, W., and Trébuchon, A. (2018). Electrophysiological technical procedures. *Neurophysiol. Clin.* 48, 47–52.
- Lanteaume, L., Khalifa, S., Ruggis, J., Marquis, P., Chauvel, P., and Bartolomei, F. (2007). Emotion induction after direct intracerebral stimulations of human amygdala. *Cereb. Cortex* 17, 1307–1313.
- Larson, J., Wong, D., and Lynch, G. (1986). Patterned stimulation at the theta-frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res.* 368, 347–350.
- Laurent, B., Thomas-Antérion, C., and Charnallet, A. (2012). Amnésies du passé et translations temporelles. À propos de deux cas. *Ann. Med. Psychol. (Paris)*. 170, 185–189.
- Lavenex, P., and Amaral, D.G. (2000). Hippocampal-neocortical interaction: A hierarchy of associativity. *Hippocampus* 10, 420–430.

- Lavenex, P., Suzuki, W.A., and Amaral, D.G. (2002). Perirhinal and Parahippocampal Cortices of the Macaque Monkey: Intrinsic Projections and Interconnections. *J. Comp. Neurol.* 447, 394–420.
- Laxton, A.W., Tang-Wai, D.F., McAndrews, M.P., Zumsteg, D., Wennberg, R., Keren, R., Wherrett, J., Naglie, G., Hamani, C., Smith, G.S., et al. (2010). A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 68, 521–534.
- Lee, D.J., Gurkoff, G.G., Izadi, A., Berman, R.F., Ekstrom, A.D., Muizelaar, J.P., Lyeth, B.G., and Shahlaie, K. (2013). Medial Septal Nucleus Theta Frequency Deep Brain Stimulation Improves Spatial Working Memory after Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 30, 131–139.
- Lee, D.J., Gurkoff, G.G., Izadi, A., Seidl, S.E., Echeverri, A., Melnik, M., Berman, R.F., Ekstrom, A.D., Muizelaar, J.P., Lyeth, B.G., et al. (2015). Septohippocampal Neuromodulation Improves Cognition after Traumatic Brain Injury. *J. Neurotrauma* 32, 1822–1832.
- Lee, G.P., Loring, D.W., Flanigin, H.F., Smith, J.R., and Meador, K.J. (1988). Electrical stimulation of the human hippocampus produces verbal intrusions during memory testing. *Neuropsychologia* 26, 623–627.
- Lee, H., Fell, J., and Axmacher, N. (2013). Electrical engram: How deep brain stimulation affects memory. *Trends Cogn. Sci.* 17, 574–584.
- Lee, J. E., Jeong, D. U., Lee, J., Chang, W. S., & Chang, J. W. (2016). The effect of nucleus basalis magnocellularis deep brain stimulation on memory function in a rat model of dementia. *BMC neurology* 16(1), 6.
- Leech, R., and Sharp, D.J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137, 12–32.
- Leech, R., Braga, R., and Sharp, D.J. (2012). Echoes of the Brain within the Posterior Cingulate Cortex. *J. Neurosci.* 32, 215–222.
- Lega, B.C., Jacobs, J., and Kahana, M. (2011). Human Hippocampal Theta Oscillations and the Formation of Episodic Memories. *Hippocampus* 000.
- Leoutsakos, J.-M.S., Yan, H., Anderson, W.S., Asaad, W.F., Baltuch, G., Burke, A., Chakravarty, M.M., Drake, K.E., Foote, K.D., Fosdick, L., et al. (2018). Deep Brain Stimulation Targeting the Fornix for Mild Alzheimer Dementia (the ADvance Trial): A Two Year Follow-up Including Results of Delayed Activation. *J. Alzheimer's Dis.* 64, 597–606.
- LePort, A.K.R., Mattfeld, A.T., Dickinson-Anson, H., Fallon, J.H., Stark, C.E.L., Kruggel, F., Cahill, L., and McGaugh, J.L. (2012). Behavioral and neuroanatomical investigation of Highly Superior Autobiographical Memory (HSAM). *Neurobiol. Learn. Mem.* 98, 78–92.
- LePort, A.K.R., Stark, S.M., McGaugh, J.L., and Stark, C.E.L. (2017). A cognitive assessment of highly superior autobiographical memory. *Memory* 25, 276–288.
- Lesser, R.P., Lee, H.W., Webber, W.R.S., Prince, B., Crone, N.E., and Miglioretti, D.L. (2008). Short-term variations in response distribution to cortical stimulation. *Brain* 131, 1528–1539.
- Lévêque, M., & Cabut, S. (2017). La chirurgie de l'âme. JC Lattès.
- Levine, L.J., and Bluck, S. (1997). Experienced and remembered emotional intensity in older adults. *Psychol. Aging* 12, 514–523.
- Lian, J., Bikson, M., Sciortino, C., Stacey, W.C., and Durand, D.M. (2003). Local suppression of epileptiform activity by electrical stimulation in rat hippocampus in vitro. 427–434.
- Liao, W., Zhang, Z., Pan, Z., Mantini, D., Ding, J., Duan, X., Luo, C., Wang, Z., Tan, Q., Lu, G., et al. (2011). Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: A study combining fMRI and DTI. *Hum. Brain Mapp.* 32, 883–895.
- Lisman, J.E., and Idiart, M.A. (1995). Storage of 7+/-2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science* (80-. ). 267, 1512–1515.
- Lisman, J.E., and Jensen, O. (2013). The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron* 77, 1002–1016.
- Little, S., and Brown, P. (2014). The functional role of beta oscillations in Parkinson's disease. *Park. Relat. Disord.* 20, S44–S48.
- Loftus, E.F. (2005). Planting misinformation in the human mind: A 30-year investigation of the malleability of memory. *Learn. Mem.* 12, 361–366.
- Loftus, E.F., and Loftus, G.R. (1980). On the permanence of stored information in the human brain. *Am. Psychol.* 35, 409–420.

- Loftus, E.F., and Pickrell, J.E. (1995). The formation of false memories. *Psychiatr. Ann.* 25, 720–725.
- Logothetis, N.K., Augath, M., Murayama, Y., Rauch, A., Sultan, F., Goense, J., Oeltermann, A., and Merkle, H. (2010). The effects of electrical microstimulation on cortical signal propagation. *Nat. Neurosci.* 13, 1283–1291.
- Long, L. L., Hinman, J. R., Chen, C. M., Escabi, M. A., & Chrobak, J. J. (2014). Theta dynamics in rat: speed and acceleration across the Septotemporal axis. *PLoS One*, 9(5), e97987.
- Lozano, A.M., and Lipsman, N. (2013). Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation. *Neuron* 77, 406–424.
- Lucchelli, F., Muggia, S., and Spinnler, H. (1995). The “petites madeleines” phenomenon in two amnesic patients: Sudden recovery of forgotten memories. *Brain* 118, 167–181.
- MacDonald, C.J., Lepage, K.Q., Eden, U.T., and Eichenbaum, H. (2011). Hippocampal “time cells” bridge the gap in memory for discontinuous events. *Neuron* 71, 737–749.
- Magee, J.C., and Johnston, D. (1997). A Synaptically Controlled, Associative Signal for Synaptic Plasticity in Hippocampal Neurons. *Science* (80-. ). 275, 209–213.
- Maguire, E. a. (2001). Neuroimaging studies of autobiographical event memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 356, 1441–1451.
- Mahl, G.F., Rothenberg, a, Delgado, J.M., and Hamlin, H. (1964). Psychological Responses in the Human to Intracerebral Electrical Stimulation. *Psychosom Med* 26, 337–368.
- Maillard, L., Vignal, J.P., Anxionnat, R., and TaillandierVespignani, L. (2004). Semiologic value of ictal autoscopy. *Epilepsia* 45, 391–394.
- Mainen, Z.F., and Sejnowski, T.J. (2016). Reliability of Spike Timing in Neocortical Neurons. 268, 1503–1506.
- Mandler, G. (1980). Recognizing: The Judgement of Previous Occurrence. *Psychol. Rev.* 87, 252–271.
- Mandonnet, E., Winkler, P. a, and Duffau, H. (2010). Direct electrical stimulation as an input gate into brain functional networks: principles, advantages and limitations. *Acta Neurochir. (Wien)*. 152, 185–193.
- Mangiaruga, A., Scarpelli, S., Bartolacci, C., and De Gennaro, L. (2018). Spotlight on dream recall: The ages of dreams. *Nat. Sci. Sleep* 10, 1–12.
- Manning, J.R., Polyn, S.M., Baltuch, G.H., Litt, B., and Kahana, M.J. (2011). Oscillatory patterns in temporal lobe reveal context reinstatement during memory search. *PNAS* 108, 12893–12897.
- Manns, J.R., and Squire, L.R. (1999). Impaired Recognition Memory on the Doors and People Test After Damage Limited to the Hippocampal Region. 499, 495–499.
- Manns, J.R., Hopkins, R.O., Reed, J.M., Kitchener, E.G., Squire, L.R., Carolina, N., and Diego, S. (2003). Recognition Memory and the Human Hippocampus. 37, 171–180.
- Markowitsch, H.J., and Staniloiu, A. (2011). Memory, autonoetic consciousness, and the self. *Conscious. Cogn.* 20, 16–39.
- Martin, C.B., Mirsattari, S.M., Pruessner, J.C., Pietrantonio, S., Burneo, J.G., Hayman-Abello, B., and Köhler, S. (2012). Déjà vu in unilateral temporal-lobe epilepsy is associated with selective familiarity impairments on experimental tasks of recognition memory. *Neuropsychologia* 50, 2981–2991.
- Marzano, C., Ferrara, M., Mauro, F., Moroni, F., Gorgoni, M., Tempesta, D., Cipolli, C., and De Gennaro, L. (2011). Recalling and Forgetting Dreams: Theta and Alpha Oscillations during Sleep Predict Subsequent Dream Recall. *J. Neurosci.* 31, 6674–6683.
- Masquelier, T., Hugues, E., Deco, G., and Thorpe, S.J. (2009). Oscillations, Phase-of-Firing Coding, and Spike Timing-Dependent Plasticity: An Efficient Learning Scheme. *J. Neurosci.* 29, 13484–13493.
- Matsumoto, R., Nair, D.R., LaPresto, E., Bingaman, W., Shibasaki, H., and Lüders, H.O. (2007). Functional connectivity in human cortical motor system: A cortico-cortical evoked potential study. *Brain* 130, 181–197.
- Mazzola, L., Mauguière, F., and Isnard, J. (2017). Electrical Stimulations of the Human Insula: Their Contribution to the Ictal Semiology of Insular Seizures. *J. Clin. Neurophysiol.* 34, 307–314.
- McCartney, H., Johnson, A.D., Weil, Z.M., and Givens, B. (2004). Theta reset produces optimal conditions for long-term potentiation. *Hippocampus* 14, 684–687.
- McConnell, G.C., So, R.Q., Hilliard, J.D., Lopomo, P., and Grill, W.M. (2012). Effective Deep Brain Stimulation Suppresses



Low-Frequency Network Oscillations in the Basal Ganglia by Regularizing Neural Firing Patterns. *J. Neurosci.* 32, 15657–15668.

McCreery, D.B., Agnew, W.F., Huyen, T.G., and Bullara, L. (1990). Charge density and charge per phase as cofactors in neural injury induced by electrical stimulation - Biomedical Engineering, IEEE Transactions on. Biomed. Eng. IEEE Trans. 37, 1–6.

McIntyre, C.C., and Anderson, R.W. (2016). Deep brain stimulation mechanisms: the control of network activity via neurochemistry modulation. *J. Neurochem.* 139, 338–345.

McIntyre, C.C., Savasta, M., Kerkerian-Le Goff, L., and Vitek, J.L. (2004a). Uncovering the mechanism(s) of action of deep brain stimulation: Activation, inhibition, or both. *Clin. Neurophysiol.* 115, 1239–1248.

McIntyre, C.C., Mori, S., Sherman, D.L., Thakor, N. V., and Vitek, J.L. (2004b). Electric field and stimulating influence generated by deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Clin. Neurophysiol.* 115, 589–595.

McNaughton, B.L., Battaglia, F.P., Jensen, O., Moser, E.I., and Moser, M.B. (2006). Path integration and the neural basis of the “cognitive map.” *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 663–678.

Mégevand, P., Groppe, D.M., Goldfinger, M.S., Hwang, S.T., Kingsley, P.B., Davidesco, I., and Mehta, A.D. (2014). Seeing scenes: topographic visual hallucinations evoked by direct electrical stimulation of the parahippocampal place area. *J. Neurosci.* 34, 5399–5405.

Merkow, M.B., Burke, J.F., Ramayya, a R., Sharan, a, Kahana, M.J., and Sperling, M.R. (2015). Medial temporal lobe stimulation may disrupt contextdependent memory retrieval. *Brain Stimul.* 8 (2), 355.

Merkow, M.B., Burke, J.F., Ramayya, A.G., Sharan, A.D., Sperling, M.R., and Kahana, M.J. (2017). Stimulation of the human medial temporal lobe between learning and recall selectively enhances forgetting. *Brain Stimul.* 10, 645–650.

Mesulam, M. (2009). Defining Neurocognitive Networks in the BOLD New World of Computed Connectivity. *Neuron* 62, 1–3.

Metcalfe, J., and Son, L.K. (2012). Autonoetic Metacognition. 289–301.

Meunier, M., and Barbeau, E. (2013). Recognition memory and the medial temporal lobe: From monkey research to human pathology. *Rev. Neurol. (Paris).* 169, 459–469.

Meunier, M., Bachevalier, J., Mishkin, M., and Murray, E. a (1993). Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *J. Neurosci.* 13, 5418–5432.

Mielke, M.M., Okonkwo, O.C., Oishi, K., Mori, S., Tighe, S., Miller, M.I., Ceritoglu, C., Brown, T., Albert, M., and Constantine, G. (2013). NIH Public Access. 8, 105–113.

Miller, J.P., Sweet, J.A., Bailey, C.M., Munyon, C.N., Luders, H.O., and Fastenau, P.S. (2015). Visual-spatial memory may be enhanced with theta burst deep brain stimulation of the fornix: A preliminary investigation with four cases. *Brain* 138, 1833–1842.

Milner, B., Corkin, S., and Teuber, H. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia* 6, 215–234.

Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L., and Kuhl, D.E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer’s disease. *Ann. Neurol.* 42, 85–94.

Mishkin, M. (1982). A memory system in the monkey. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 298(1089), 85–95.

Mishkin, M., Suzuki, W.A., Gadian, D.G., Vargha-Khadem, F., 1997. Hierarchical organization of cognitive memory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B: Biol. Sci.* 352 (1360), 1461–1467.

Miyashita, Y., & Chang, H. S. (1988). Neuronal correlate of pictorial short-term memory in the primate temporal cortexYasushi Miyashita. *Nature*, 331(6151), 68.

Morris, H.H., Luders, H., Lesser, R.P., Dinner, D.S., Hahn, J., (1984). Transient neuropsychological abnormalities (including Gerstmann’s syndrome) during cortical stimulation. *Neurology* 34 (7) 877–877.

Morris, R. G., Coleshill, S. G., Lacruz, M. E., Valentin, A., & Alarcon, G. (2012). Hippocampal electrical stimulation and localisation of long-term episodic memory. *Epilepsy and Memory*, 358.

Mogami, T., and Tanaka, K. (2006). Reward Association Affects Neuronal Responses to Visual Stimuli in Macaque TE and Perirhinal Cortices. *J. Neurosci.* 26, 6761–6770.

Montangero, J., Ivanyi, C.T., and De Saint-Hilaire, Z. (2003). Completeness and accuracy of morning reports after a recall

cue: Comparison of dream and film reports. *Conscious. Cogn.* 12, 49–62.

Moriarty, J.L., Boatman, D., Krauss, G.L., Storm, P.B., and Lenz, F. a (2001). Human “memories” can be evoked by stimulation of the lateral temporal cortex after ipsilateral medial temporal lobe resection. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 71, 549–551.

Mormann, F., Fell, J., Axmacher, N., Weber, B., Lehnertz, K., Elger, C.E., and Fernández, G. (2005). Phase/amplitude reset and theta-gamma interaction in the human medial temporal lobe during a continuous word recognition memory task. *Hippocampus* 15, 890–900.

Mormann, F., Fernandez, G., Klaver, P., Weber, B., Elger, C.E., and Fell, J. (2007). Declarative memory formation in hippocampal sclerosis: an intracranial event-related potentials study. *Neuroreport* 18, 317–321.

Morrell, M.J. (2011). Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology* 77, 1295–1304.

Moscovitch, M., and Winocur, G. (2002). *The Frontal Cortex and Working with Memory*.

Moscovitch, M., Rosenbaum, R.S., Gilboa, A., Addis, D.R., Westmacott, R., Grady, C., McAndrews, M.P., Levine, B., Black, S., Winocur, G., et al. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: A unified account based on multiple trace theory. *J. Anat.* 207, 35–66.

Moser, M.-B., Rowland, D.C., and Moser, E.I. (2015). Place Cells, Grid Cells, and Memory. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7, a021808.

Moulin, C. J. A. (2018). *The cognitive neuropsychology of déjà vu*. Oxford:Routledge.

Murray, E. a, and Bussey, T.J. (1999). Perceptual mnemonic functions of the perirhinal cortex. *Trends Cogn. Sci.* 4, 142–151.

Murray, E.A., and Mishkin, M. (1998). Object Recognition and Location Memory in Monkeys with Excitotoxic Lesions of the Amygdala and Hippocampus. 18, 6568–6582.

Nadel, L., and Hardt, O. (2011). Update on memory systems and processes. *Neuropsychopharmacology* 36, 251–273.

Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(2), 217–227.

Nathan, S.S., Sinha, S.R., Gordon, B., Lesser, R.P., and Thakor, N. V. (1993). Determination of current density distributions generated by electrical stimulation of the human cerebral cortex. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 86, 183–192.

Neppe, V. M. (1983a). The psychology of déjà vu: have I been here before?. *Witwatersrand Univ Pr.*

Neppe V.M. (1983b). The concept of déjà vu. *Parapsychology Journal of South Africa.* 4:1–10

Neppe, V. (2015). An Overview Perspective on what Déjà Vu is ( Part 1 ). 2, 1–11.

Nguyen, P. V., & Kandel, E. R. (1997). Brief theta-burst stimulation induces a transcription-dependent late phase of LTP requiring cAMP in area CA1 of the mouse hippocampus. *Learning & Memory*, 4(2), 230–243.

Nir, Y., and Tononi, G. (2010). Dreaming and the brain: from phenomenology to neurophysiology. *Trends Cogn. Sci.* 14, 88–100.

Nowak, L.G., and Bullier, J. (1998b). Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. I. Evidence from chronaxie measurements. *Exp. Brain Res.* 118, 477–488.

Nowak, L.G., and Bullier, J. (1998a). Axons, but not cell bodies, are activated by electrical stimulation in cortical gray matter. II. Evidence from selective inactivation of cell bodies and axon initial segments. *Exp. Brain Res.* 118, 489–500.

Nune, G., DeGiorgio, C., and Heck, C. (2015). Neuromodulation in the Treatment of Epilepsy. *Curr. Treat. Options Neurol.* 17.

Nyhus, E., and Curran, T. (2010b). Functional Role of Gamma and Theta Oscillations in Episodic Memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 1023–1035.

O’Connor, A. R., & Moulin, C. J. (2006). Normal patterns of déjà experience in a healthy, blind male: Challenging optical pathway delay theory. *Brain and cognition*, 62(3), 246–249.

O’Neil, E.B., Cate, A.D., and Kohler, S. (2009). Perirhinal Cortex Contributes to Accuracy in Recognition Memory and Perceptual Discriminations. *J. Neurosci.* 29, 8329–8334.

- Ojemann, G., & Fedio, P. (1968). Effect of stimulation of the human thalamus and parietal and temporal white matter on short-term memory. *Journal of Neurosurgery*, 29(1), 51-59.
- Ojemann, G., Ojemann, J., Lettich, E., and Berger, M. (1989). Cortical language localization in left, dominant hemisphere. *J. Neurosurg.* 71, 316–326.
- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon Press.
- Okuda, J., Fujii, T., Ohtake, H., Tsukiura, T., Tanji, K., Suzuki, K., Kawashima, R., Fukuda, H., Itoh, M., and Yamadori, A. (2003). Thinking of the future and past: The roles of the frontal pole and the medial temporal lobes. *Neuroimage* 19, 1369–1380.
- Olsen, R.K., Moses, S.N., Riggs, L., and Ryan, J.D. (2012). The hippocampus supports multiple cognitive processes through relational binding and comparison. *Front. Hum. Neurosci.* 6, 1–13.
- Orr, G., Rao, G., Houston, F.P., McNaughton, B.L., and Barnes, C.A. (2001). Hippocampal synaptic plasticity is modulated by theta rhythm in the fascia dentata of adult and aged freely behaving rats. *Hippocampus* 11, 647–654.
- Oya, H., Howard, M.A., Magnotta, V.A., Kruger, A., Griffiths, T.D., Lemieux, L., Carmichael, D.W., Petkov, C.I., Kawasaki, H., Kovach, C.K., et al. (2017). Mapping effective connectivity in the human brain with concurrent intracranial electrical stimulation and BOLD-fMRI. *J. Neurosci. Methods* 277, 101–112.
- Parastarfeizabadi, M., and Kouzani, A.Z. (2017). Advances in closed-loop deep brain stimulation devices. *J. Neuroeng. Rehabil.* 14, 79.
- Parker, E.S., Cahill, L., and McGaugh, J.L. (2006). A case of unusual autobiographical remembering. *Neurocase* 12, 35–49.
- Patihs, L., Frenda, S.J., LePort, A.K.R., Petersen, N., Nichols, R.M., Stark, C.E.L., McGaugh, J.L., and Loftus, E.F. (2013). False memories in highly superior autobiographical memory individuals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 20947–20952.
- Penfield, W. (1938). The cerebral cortex in man: I. The cerebral cortex and consciousness. *Archives of Neurology & Psychiatry*, 40(3), 417-442.
- Penfield, W. (1958). Some mechanisms of consciousness discovered during electrical stimulation of the brain. *PNAS* 6, 628–629.
- Penfield, W. (1963). The brain's record of auditory and visual experience 1. 86.
- Penfield, W., and Boldrey, E. (1937). Somatic Motor and Sensory Representation in Man. *Brain* 389–443.
- Penfield, W., and Rasmussen, T. (1950). The cerebral cortex of man; a clinical study of localization of function. *JAMA* 144(16):1412.
- Penfield, W., and Perot, P. (1963). Vol. 86, part 4. the brain's record of auditory and visual experience 1. *Brain* 86.
- Piallat, B., Chabardès, S., Devergnas, A., Torres, N., Allain, M., Barrat, E., and Benabid, A.L. (2009). Monophasic but not biphasic pulses induce brain tissue damage during monopolar high-frequency deep brain stimulation. *Neurosurgery* 64, 156–162.
- Piolino, P., and Fossati, P. (2006). Episodic autobiographical memory in depression : Specificity , autonoetic consciousness , and self-perspective. *Conscious. Cogn.* 15, 258–268.
- Piolino, P., Desgranges, B., Benali, K., and Eustache, F. (2002). Episodic and semantic remote autobiographical memory in ageing. *Memory* 10, 239–257.
- Piolino, P., Desgranges, B., Clarys, D., Guillery-Girard, B., Taconnat, L., Isingrini, M., and Eustache, F. (2006). Autobiographical memory, autonoetic consciousness, and self-perspective in aging. *Psychol. Aging* 21, 510–525.
- Pollen, D. A., and Ronner, S. F. (1975). Periodic excitability changes across the receptive fields of complex cells in the striate and parastriate cortex of the cat. *The Journal of physiology*, 245(3), 667-697.
- Pollen, D. A. (2004). Brain stimulation and conscious experience. *Consciousness and cognition* 3(3), 626-645.
- Pouratian, N., Cannestra, A.F., Bookheimer, S.Y., Martin, N.A., and Toga, A.W. (2004). Variability of intraoperative electrocortical stimulation mapping parameters across and within individuals. *J. Neurosurg.* 101, 458–466.
- Qasim, S.E., Miller, J., Inman, C.S., Gross, R., Willie, J.T., Lega, B., Lin, J.-J., Sharan, A., Wu, C., Sperling, M.R., et al. (2018). Single neurons in the human entorhinal cortex remap to distinguish individual spatial memories. *BioRxiv* 433862.

- Quaade F, Vaernet K, Larsson S. Stereotaxic stimulation and electrocoagulation of the lateral hypothalamus in obese humans. *Acta Neurochir (Wien)* 1974;30:111–117.
- Quirk, G.J., Muller, R.U., Kubie, J.L., and Ranck, J.B. (1992). The Positional Firing Properties of Medial Entorhinal Neurons: Description and Comparison with Hippocampal Place Cells. *J. Neurosci.* 12, 1945–1963.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., and Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 676–682.
- Rajdev, P., Ward, M., and Irazoqui, P. (2011). Effect of Stimulus Parameters in the Treatment of Seizures By Electrical Stimulation in the Kainate Animal Model. *Int. J. Neural Syst.* 21, 151–162.
- Ranck, J.B. (1975). Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: A review. *Brain Res.* 98, 417–440.
- Ranganath, C., and Hsieh, L.T. (2016). The hippocampus: A special place for time. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1369, 93–110.
- Rattay, F. (1999). The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience* 89, 335–346.
- Rattay, F., and Wenger, C. (2010). Which elements of the mammalian central nervous system are excited by low current stimulation with microelectrodes? *Neuroscience* 170, 399–407.
- Rattay, F., Paredes, L.P., and Leao, R.N. (2012). Strength-duration relationship for intra- versus extracellular stimulation with microelectrodes. *Neuroscience* 214, 1–13.
- Renoult, L., Davidson, P.S.R., Palombo, D.J., Moscovitch, M., and Levine, B. (2012). Personal semantics: At the crossroads of semantic and episodic memory. *Trends Cogn. Sci.* 16, 550–558.
- Ribot, T. (1891). *Les maladies de la mémoire*. Baillière.
- Robert, G., and Zadra, A. (2008). Measuring nightmare and bad dream frequency: Impact of retrospective and prospective instruments. *J. Sleep Res.* 17, 132–139.
- Roberts, D.L., Tatini, U., Zimmerman, R.S., Bortz, J.J., and Sirven, J.I. (2001). Musical hallucinations associated with seizures originating from an intracranial aneurysm. *Mayo Clin. Proc.* 76, 423–426.
- Romo, R., Hernández, A., Zainos, A., and Salinas, E. (1998). Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* 392, 387–390.
- Rosin, B., Slovik, M., Mitelman, R., Rivlin-Etzion, M., Haber, S.N., Israel, Z., Vaadia, E., and Bergman, H. (2011). Closed-loop deep brain stimulation is superior in ameliorating parkinsonism. *Neuron* 72, 370–384.
- Rouaud, T., Lardeux, S., Panayotis, N., Paleressompoulle, D., Cador, M., and Baunez, C. (2010). Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 1196–1200.
- Roux, F.-E., Durand, J.B., Djidjeli, I., Moyse, E., and Giussani, C. (2016). Variability of intraoperative electrostimulation parameters in conscious individuals: language cortex Franck-emmanuel. 126, 1641–1652.
- Roux, F.E., Miskin, K., Durand, J.B., Sacko, O., Réhault, E., Tanova, R., and Démonet, J.F. (2015). Electrostimulation mapping of comprehension of auditory and visual words. *Cortex* 71, 398–408.
- Rumelhart, Hinton, and McClelland (1986). *A General Framework for Parallel Distributed Processing*.
- Rutishauser, U., Mamelak, A.N., and Schuman, E.M. (2006). Single-trial learning of novel stimuli by individual neurons of the human hippocampus-amygdala complex. *Neuron* 49, 805–813.
- Sadler, R.M., and Rahey, S. (2004). Prescience as an Aura of Temporal Lobe Epilepsy. 45, 982–984.
- Saksida, L.M., and Bussey, T.J. (2010). The representational-hierarchical view of amnesia: Translation from animal to human. *Neuropsychologia* 48, 2370–2384.
- Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T.R., Gross, R.E., Nazzaro, J.M., Labar, D., Sperling, M.R., Sharan, a, Sandok, E., et al. (2015). Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology* 84, 1017–1025.
- Sankar, T., Chakravarty, M.M., Bescos, A., Lara, M., Obuchi, T., Laxton, A.W., McAndrews, M.P., Tang-Wai, D.F., Workman, C.I., Smith, G.S., et al. (2015). Deep brain stimulation influences brain structure in Alzheimer’s disease. *Brain Stimul.* 8, 645–654.
- Sauseng, P., and Klimesch, W. (2008). What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 1001–1013.

- Scarpelli, S., D'Atri, A., Gorgoni, M., Ferrara, M., and De Gennaro, L. (2015). EEG oscillations during sleep and dream recall: State- or trait-like individual differences? *Front. Psychol.* 6, 1–10.
- Scarpelli, S., D'Atri, A., Mangiaruga, A., Marzano, C., Gorgoni, M., Schiappa, C., Ferrara, M., and De Gennaro, L. (2017). Predicting Dream Recall: EEG Activation During NREM Sleep or Shared Mechanisms with Wakefulness? *Brain Topogr.* 30, 629–638.
- Schacter, D.L. (1982). *Stranger behind the engram: theories of memory and the psychology of science*. L. Erlbaum Associates.
- Schacter, D.L. (1999). The Seven Sins of Memory\nInsights From Psychology and Cognitive Neuroscience. *Am. Psychol.* 54, 182–203.
- Schacter, D.L., and Addis, D.R. (2007). The cognitive neuroscience of constructive memory: Remembering the past and imagining the future. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 362, 773–786.
- Schacter, D. L. (2012). Adaptive constructive processes and the future of memory. *American Psychologist*, 67(8), 603.
- Schevon, C. a., Weiss, S. a., McKhann, G., Goodman, R.R., Yuste, R., Emerson, R.G., and Trevelyan, A.J. (2012). Evidence of an inhibitory restraint of seizure activity in humans. *Nat. Commun.* 3, 1060.
- Schiff, N.D., Plum, F., and Rezai, A.R. (2002). Developing prosthetics to treat cognitive disabilities resulting from acquired brain injuries. *Neurol. Res.* 24, 116–124.
- Schiff, N.D., Giacino, J.T., Kalmar, K., Victor, J.D., Baker, K., Gerber, M., Fritz, B., Eisenberg, B., O'Connor, J., Kobylarz, E.J., et al. (2007). Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 448, 600–603.
- Schlaepfer, T.E., Bewernick, B.H., Kayser, S., Hurlemann, R., and Coenen, V.A. (2014). Deep brain stimulation of the human reward system for major depression - Rationale, outcomes and outlook. *Neuropsychopharmacology* 39, 1303–1314.
- Schmidt, E.M., Bak, M.J., Hambrecht, F.T., Kufta, C. V., O'Rourke, D.K., and Vallabhanath, P. (1996). Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex. *Brain* 119, 507–522.
- Schredl, M., & Wittmann, L. (2005). Dreaming: A psychological view. *Schweizer archiv für neurologie und psychiatrie*.
- Sederberg, P.B., Kahana, M.J., Howard, M.W., Donner, E.J., and Madsen, J.R. (2003). Theta and Gamma Oscillations during Encoding Predict Subsequent Recall. *New York* 23, 10809–10814.
- Sederberg, P.B., Schulze-bonhage, A., Madsen, J.R., Bromfield, E.B., McCarthy, D.C., Brandt, A., Tully, M.S., and Kahana, M.J. (2007). Hippocampal and Neocortical Gamma Oscillations Predict Memory Formation in Humans. *Cereb. Cortex*.
- Selimbeyoglu, A., and Parvizi, J. (2010). Electrical stimulation of the human brain: perceptual and behavioral phenomena reported in the old and new literature. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 46.
- Sem-Jacobsen, C.W., Torkildsen, A., 1960. Depth recording and electrical stimulation in the human brain. *Electr. Stud. Unanest. Brain* 275–290
- Senova, S., Chaillet, A., and Lozano, A.M. (2018). Fornical Closed-Loop Stimulation for Alzheimer's Disease. *Trends Neurosci.* 41, 418–428.
- Shah, A., Jhawar, S.S., and Goel, A. (2012). Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *J. Clin. Neurosci.* 19, 289–298.
- Shibata, H. (1993). Efferent projections from the anterior thalamic nuclei to the cingulate cortex in the rat. *J. Comp. Neurol.* 330, 533–542.
- Shirvalkar, P.R., Rapp, P.R., and Shapiro, M.L. (2010). Bidirectional changes to hippocampal theta-gamma comodulation predict memory for recent spatial episodes. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107, 7054–7059.
- Shuang Hao, Bin Tang, Zhenyu Wu, Kerstin Ure, Yaling Sun, Huifang Tao, Yan Gao, Akash J. Patel, Daniel J. Curry, Rodney C. Samaco, H.Y., and Tang, Z. and J. (2015). Forniceal deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice. *Nature* 526, 430–434.
- Siegel, M., Donner, T.H., and Engel, A.K. (2012). Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 121–134.
- Silberman, E.K., Sussman, N., Skillings, G., and Callanan, M. (1994). Aura Phenomena and Psychopathology: A Pilot Investigation. *Epilepsia* 35, 778–784.
- Simons, D.J., and Chabris, C.F. (2011). What people believe about how memory works: A representative survey of the U.S.

population. PLoS One 6.

Singer, W. (2018). Neuronal oscillations: Unavoidable and useful? Eur. J. Neurosci. 0–2.

Sirota, A., Montgomery, S., Fujisawa, S., Isomura, Y., & Zugaro, M. (2008). Article Entrainment of Neocortical Neurons and Gamma Oscillations by the Hippocampal Theta Rhythm. *Analysis*, 683–697. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.09.014>

Skinner, E.I., and Fernandes, M. a (2007). Neural correlates of recollection and familiarity: a review of neuroimaging and patient data. *Neuropsychologia* 45, 2163–2179.

Smith, G.S., Laxton, A.W., Tang-Wai, D.F., McAndrews, M.P., Diaconescu, A.O., Workman, C.I., and Lozano, A.M. (2012). Increased cerebral metabolism after 1 year of deep brain stimulation in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 69, 1141–1148.

Sno, N., and Linszen, H. (1990). American Déjà Vu Experience : Remembrance of Things Past ? by. 1587–1595.

Sno, H. N. (2000). Déjà vu and jamais vu. Memory disorders in psychiatric practice, 338–347.

So, R.Q., Kent, A.R., and Grill, W.M. (2012). Relative contributions of local cell and passing fiber activation and silencing to changes in thalamic fidelity during deep brain stimulation and lesioning: A computational modeling study. *J. Comput. Neurosci.* 32, 499–519.

Spatz, J. (2002). Déjà Vu: Possible Parahippocampal Mechanisms. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1, 6–10.

Sporns, O. (2014). Contributions and challenges for network models in cognitive neuroscience. *Nat. Neurosci.* 17, 652–660.

Sporns, O., Tononi, G., and Kötter, R. (2005). The human connectome: A structural description of the human brain. *PLoS Comput. Biol.* 1, 0245–0251.

Sprengers, M., Vonck, K., Carrette, E., Ag, M., and Boon, P. (2014). Deep brain and cortical stimulation for epilepsy ( Review ) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON.

Squire, L., and Zola-morgan, S. (1991). The Medial Temporal Lobe Memory System. *Science* (80- ). 253, 1380–1386.

Squire, L.R., Stark, C.E.L., and Clark, R.E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu. Rev. Neurosci.* 27, 279–306.

Sreekumar, V., Wittig, J.H., Sheehan, T.C., and Zaghloul, K.A. (2017). Principled approaches to direct brain stimulation for cognitive enhancement. *Front. Neurosci.* 11, 1–7.

St-Laurent, M., Moscovitch, M., Tau, M., and McAndrews, M.P. (2011). The temporal unraveling of autobiographical memory narratives in patients with temporal lobe epilepsy or excisions. *Hippocampus* 21, 409–421.

Staresina, B.P., and Davachi, L. (2009). Mind the Gap: Binding Experiences across Space and Time in the Human Hippocampus. *Neuron* 63, 267–276.

Staresina, B.P., Fell, J., Do Lam, A.T. a, Axmacher, N., and Henson, R.N. (2012). Memory signals are temporally dissociated in and across human hippocampus and perirhinal cortex. *Nat. Neurosci.* 15, 1167–1173.

Staubli, U., and Lynch, G. (1987). Stable hippocampal long-term potentiation elicited by ' theta ' pattern stimulation. 435, 227–234.

Stefani, A., Peppe, A., Pierantozzi, M., Galati, S., Moschella, V., Stanzione, P., & Mazzone, P. (2009). Multi-target strategy for Parkinsonian patients: the role of deep brain stimulation in the centromedian–parafascicularis complex. *Brain research bulletin*, 78(2-3), 113–118.

Steinvorth, S., Corkin, S., and Halgren, E. (2006). Ecphory of autobiographical memories: An fMRI study of recent and remote memory retrieval. *Neuroimage* 30, 285–298.

Steinvorth, S., Wang, C., Ulbert, I., Schomer, D., and Halgren, E. (2010). Human Entorhinal Gamma and Theta Oscillations Selective for Remote Autobiographical Memory. *Hippocampus* 173, 166–173.

Stella, F., and Treves, A. (2011). Associative Memory Storage and Retrieval : Involvement of Theta Oscillations in Hippocampal Information Processing. *Neural Plast.* 2011.

Stone, S.S.D., Teixeira, C.M., DeVito, L.M., Zaslavsky, K., Josselyn, S.A., Lozano, A.M., and Frankland, P.W. (2011). Stimulation of Entorhinal Cortex Promotes Adult Neurogenesis and Facilitates Spatial Memory. *J. Neurosci.* 31, 13469–13484.

Stoney Jr, S. D., Thompson, W. D., & Asanuma, H. (1968). Excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation: effective extent of stimulating current. *Journal of neurophysiology*, 31(5), 659–669.

Summerfield, J.J., Hassabis, D., and Maguire, E.A. (2009). NeuroImage Cortical midline involvement in autobiographical memory. *Neuroimage* 44, 1188–1200.

- Sun, F.T., and Morrell, M.J. (2014). The RNS System: responsive cortical stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy. *Expert Rev. Med. Devices* *11*, 563–572.
- Sun, F.T., Morrell, M.J., Wharen, R.E., F.T., S., M.J., M., and R.E., W.J. (2008). Responsive Cortical Stimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurotherapeutics* *5*, 68–74.
- Surbeck, W., Bouthillier, A., and Nguyen, D.K. (2013). Bilateral cortical representation of orgasmic ecstasy localized by depth electrodes. *Epilepsy Behav. Case Reports* *1*, 62–65.
- Suthana, N., and Fried, I. (2014). Deep brain stimulation for enhancement of learning and memory. *Neuroimage* *85*, 996–1002.
- Suthana, N., Haneef, Z., Stern, J., Mukamel, R., Behnke, E., Knowlton, B., and Fried, I. (2012). Memory Enhancement and Deep-Brain Stimulation of the Entorhinal Area. *N. Engl. J. Med.* *366*, 502–510.
- Suzuki, W. a. (1996). The anatomy, physiology and functions of the perirhinal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* *6*, 179–186.
- Suzuki, W. a., and Amaral, D.G. (1994a). Perirhinal and Parahippocampal Cortices of the Macaque Monkey Cortical Afferents. *J. Comp. Neurol.* *350*, 497–533.
- Suzuki, W. a., and Amaral, D.G. (1994b). Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J. Neurosci.* *14*, 1856–1877.
- Suzuki, W.A., and Naya, Y. (2014). The Perirhinal Cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* *37*, 39–53.
- Suzuki, W.A., Miller, E.K., and Desimone, R. (1997). Object and Place Memory in the Macaque Entorhinal Cortex. *J. Neurophysiol.* *78*, 1062–1081.
- Svoboda, E., McKinnon, M.C., and Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia* *44*, 2189–2208.
- Szelényi, a., Senft, C., Jordan, M., Forster, M.T., Franz, K., Seifert, V., and Vatter, H. (2011). Intra-operative subcortical electrical stimulation: A comparison of two methods. *Clin. Neurophysiol.* *122*, 1470–1475.
- Tabot, G.A., Kim, S.S., Winberry, J.E., and Bensmaia, S.J. (2015). Restoring tactile and proprioceptive sensation through a brain interface. *Neurobiol. Dis.* *83*, 191–198.
- Takeda, Y., Kurita, T., Sakurai, K., Shiga, T., Tamaki, N., and Koyama, T. (2011). Epilepsy & Behavior Persistent déjà vu associated with hyperperfusion in the entorhinal cortex. *Epilepsy Behav.* *21*, 196–199.
- Tallon-baudry, C., and Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Tics* *3*, 151–162.
- Tallon-Baudry, C., Kreiter, A.G., and Bertrand, O. (1999). Sustained and transient oscillatory responses in the gamma and beta bands in a visual short-term memory task in humans. *Vis. Neurosci.* *16*, 449–459.
- Tamura, K., Takeda, M., Setsuie, R., Tsubota, T., Hirabayashi, T., Miyamoto, K., and Miyashita, Y. (2017). Conversion of object identity to object-general semantic value in the primate temporal cortex. *Science* *357*, 687–692.
- Takaki, A., Aou, S., Oomura, Y., Okada, E., & Hori, T. (1992). Feeding suppression elicited by electrical and chemical stimulations of monkey hypothalamus. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *262*(4), R586-R594.
- Tehovnik, E.J., Tolias, a S., Sultan, F., Slocum, W.M., and Logothetis, N.K. (2006). Direct and indirect activation of cortical neurons by electrical microstimulation. *J. Neurophysiol.* *96*, 512–521.
- Thomas Antérion, C., Mazzola, L., Foyatier-Michel, N., and Laurent, B. (2008). À La Recherche De La Mémoire Perdue : Nature Des Troubles Et Mode De Récupération D’Un Cas D’Amnésie Rétrograde Pure. *Rev. Neurol. (Paris)*. *164*, 271–277.
- Titiz, A.S., Hill, M.R.H., Mankin, E.A., Aghajan, Z.M., Eliashiv, D., Tchemodanov, N., Maoz, U., Stern, J., Tran, M.E., Schuette, P., et al. (2017). Theta-burst microstimulation in the human entorhinal area improves memory specificity. *Elife* *6*, 1–18.
- Toda, H., Hamani, C., Fawcett, A.P., Hutchison, W.D., and Lozano, A.M. (2008). The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *J. Neurosurg.* *108*, 132–138.
- Tonegawa, S., Liu, X., Ramirez, S., and Redondo, R. (2015). Memory Engram Cells Have Come of Age. *Neuron* *87*, 918–931.
- Trébuchon, A., and Chauvel, P. (2016). Electrical Stimulation for Seizure Induction and Functional Mapping in Stereoelectroencephalography. *J. Clin. Neurophysiol.* *33*, 511–521.

- Treisman, A. (1996). The binding problem. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 171–178.
- Tsivilis, D., Vann, S.D., Denby, C., Roberts, N., Mayes, A.R., Montaldi, D., and Aggleton, J.P. (2008). A disproportionate role for the fornix and mammillary bodies in recall versus recognition memory. *Nat. Neurosci.* 11, 834–842.
- Tsu, A.P., Burish, M.J., GodLove, J., and Ganguly, K. (2015). Cortical neuroprosthetics from a clinical perspective. *Neurobiol. Dis.* 83, 154–160.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of memory*, 1, 381–403.
- Tulving, E. (1983). Ecphoric processes in episodic memory. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*, 302(1110), 361–371.
- Tulving, E. (1985). Memory and consciousness. *Can. Psychol.* 26, 1–12.
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annu. Rev. Psychol.* 53, 1–25.
- Tulving, E. (2005). Episodic memory and autonoesis: Uniquely human. *The missing link in cognition: Origins of self-reflective consciousness*, 3–56.
- Tulving, E., Voi, M.E.L., Routh, D.A., and Loftus, E. (1983). Ecphoric Processes in Episodic Memory [and Discussion]. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 302, 361–371.
- Usui, N., Terada, K., Baba, K., Matsuda, K., Tottori, T., Mihara, T., Umeoka, S., Nakamura, F., Usui, K., and Inoue, Y. (2008). Extraoperative functional mapping of motor areas in epileptic patients by high-frequency cortical stimulation. *109*, 605–614.
- Valenstein, E., Bowers, D., Verfaellie, M., M. Heilman, K., Day, A., and Watson, R. (1988). Retrosplenial amnesia.
- Vann, S.D., Aggleton, J.P., and Maguire, E.A. (2009). What does the retrosplenial cortex do? *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 792–802.
- Varela, F., Lachaux, J., Rodriguez, E., and Martinerie, J. (2001). THE BRAINWEB : PHASE LARGE-SCALE INTEGRATION. *Neuroscience* 2.
- Vargha-khadem, A.F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connelly, A., Paesschen, W. Van, and Mishkin, M. (1997). Differential Effects of Early Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory. 277, 376–380.
- Vignal, J.-P., Maillard, L., McGonigal, A., and Chauvel, P. (2007). The dreamy state: hallucinations of autobiographic memory evoked by temporal lobe stimulations and seizures. *Brain* 130, 88–99.
- Villarrreal, D.M., Gross, A.L., and Derrick, B.E. (2007). Modulation of CA3 Afferent Inputs by Novelty and Theta Rhythm. *J. Neurosci.* 27, 13457–13467.
- Vincent, M., Rossel, O., Hayashibe, M., Herbet, G., Duffau, H., Guiraud, D., and Bonnetblanc, F. (2015). The difference between electrical microstimulation and direct electrical stimulation - towards new opportunities for innovative functional brain mapping? *Rev. Neurosci.* 27 (3), 231–258.
- Vogt, B.A., Pandya, D.N., and Rosene, D.L. (1987). Cingulate cortex of the rhesus monkey: I. Cytoarchitecture and thalamic afferents. *J. Comp. Neurol.* 262, 256–270.
- Vogt, B.A., Nimchinsky, E.A., Vogt, L.J., and Hof, P.R. (1995). Human cingulate cortex: Surface features, flat maps, and cytoarchitecture. *J. Comp. Neurol.* 359, 490–506.
- Vogt, B.A., Vogt, L., and Laureys, S. (2006). Cytology and functionally correlated circuits of human posterior cingulate areas. *Neuroimage* 29, 452–466.
- Volkman, J., Moro, E., and Pahwa, R. (2006). Basic algorithms for the programming of deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 21, 284–289.
- Voltzenlogel, V., Després, O., Vignal, J. P., Steinhoff, B. J., Kehrli, P., & Manning, L. (2006). Remote memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47(8), 1329–1336.
- Wachtel, P.L., 1977. *Psychoanalysis and Behavior Therapy: Toward an Integration*. Basic Books, New York.
- Watrous, A.J., and Ekstrom, A.D. (2014). The Spectro-Contextual Encoding and Retrieval Theory of Episodic Memory. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 1–15.
- Watrous, A.J., Tandon, N., Conner, C.R., Pieters, T., and Ekstrom, A.D. (2013). Frequency-specific network connectivity increases underlie accurate spatiotemporal memory retrieval. *Nat. Neurosci.* 16, 349–356.
- Weingarten, S.M., Cherlow, D.G., and Holmgren, E. (1977). The Relationship of Hallucinations to the Depth Structures of



the Temporal Lobe. *216*, 199–216.

Weis, S., Specht, K., Klaver, P., Tendolkar, I., Willmes, K., Ruhlmann, J., Elger, C.E., and Fernández, G. (2004). Process dissociation between contextual retrieval and item recognition. *Neuroreport* *15*, 2729–2733.

Wieser, H.G., Bancaud, J., Talairach, J., Bonis, A., Szikla, G., 1979. Comparative value of spontaneous and chemically and electrically induced seizures in establishing the lateralization of temporal lobe seizures. *Epilepsia*. *20*, 47–59.

William Domhoff, G. (2011). The neural substrate for dreaming: Is it a subsystem of the default network? *Conscious. Cogn.* *20*, 1163–1174.

Williams, Z.M., and Eskandar, E.N. (2006). Selective enhancement of associative learning by microstimulation of the anterior caudate. *Nat. Neurosci.* *9*, 562–568.

Willment, K.C., and Golby, A. (2013). Hemispheric Lateralization Interrupted: Material-Specific Memory Deficits in Temporal Lobe Epilepsy. *Front. Hum. Neurosci.* *7*, 1–8.

Winawer, J., and Parvizi, J. (2016). Linking Electrical Stimulation of Human Primary Visual Cortex, Size of Affected Cortical Area, Neuronal Responses, and Subjective Experience. *Neuron* 1–7.

Wolfson, R., Soni, N., Shah, A., Sastry, A., Hosein, K., and Bregy, A. (2015). The role of awake craniotomy in reducing intraoperative visual field deficits during tumor surgery. *Asian J. Neurosurg.* *10*, 139.

Xiang, J.Z., and Brown, M.W. (1998). Differential neuronal encoding of novelty, familiarity and recency in regions of the anterior temporal lobe. *Neuropharmacology* *37*, 657–676.

Yoganarasimha, D., Rao, G., and Knierim, J.J. (2011). Lateral entorhinal neurons are not spatially selective in cue-rich environments. *Hippocampus* *21*, 1362–1374.

Yonelinas, A.P. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research 1. *J. Mem. Lang.* *46*, 441–517.

Yonelinas, A.P. (1994). Receiver-Operating Characteristics in Recognition Memory: Evidence for a Dual-Process Model. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* *20*, 1341–1354.

Yonelinas, A.P. (2013). The hippocampus supports high-resolution binding in the service of perception, working memory and long-term memory. *Behav. Brain Res.* *254*, 34–44.

Yu, K., Liu, C., Yu, T., Wang, X., Xu, C., Ni, D., & Li, Y. (2018). Out-of-body experience in the anterior insular cortex during the intracranial electrodes stimulation in an epileptic child. *Journal of Clinical Neuroscience*.

Zangaladze, A., Sharan, A., Evans, J., Wyeth, D.H., Wyeth, E.G., Tracy, J.I., Chervoneva, I., and Sperling, M.R. (2008). The effectiveness of low-frequency stimulation for mapping cortical function. *49*, 481–487.

Zijlmans, M., Worrell, G.A., Dümpelmann, M., Stieglitz, T., Barborica, A., Heers, M., Ikeda, A., Usui, N., and Le Van Quyen, M. (2017). How to record high-frequency oscillations in epilepsy: A practical guideline. *Epilepsia* *58*, 1305–1315.

Zrenner, E. (2002). Will Retinal Implants Restore Vision ? *295*, 1022–1025.

## **Annexe 1 : Tableau résumant les principales études visant une neuromodulation mnésique chez l'Homme**

*CTL : Cortex temporal latéral ; GPH : Gyrus parahippocampique*

*Hémi. : hémisphère, U : Unilatéral, B : Bilatéral, G : Gauche, D : Droite,*

*Freq. : fréquence,*

*O : Ouverte, F : Fermée (Closed-Loop)*

*Macroélec : macroélectrodes profondes*

*DMS : Delayed Match to Sample.*

Auteur	Année	Nb sujets	Pathologie	Cible	Hémi.	Type électrode	Bipolaire /mono	Macro/ microSEIC	Pulses durée	Intens.	Forme	Fréq. (Hz)	Durée	Densité courant	Moment	Boucle	Tâches cognitives	Résultats
Clark	1999		Epilepsie	Nerf vague	-	-		macro	0,5 ms	0,5 mA		30	30 sec	?	"Consolidation", 2 min après lecture paragraphe avec mots surlignés	O	lecture de blocs de textes	↗ performances mémoire de reconnaissance verbale
Coleshill	2004	6	Epilepsie	Hippocampe	U D et G	macroélec	bipolaire	macro	1 ms	?	biphasique	50	1,2 sec	57 μC/cm 2	Encodage (calés sur la présentation du stimulus )	O	mémoire de reconnaissance visuelle et verbale	↘ performances spécifiques du matériel et de la latéralisation de la SEIC (déficit mémoire reconnaissance verbale si G, mémoire visuelle si D)
Ezzyat	2018	25	Epilepsie	CTL (gyrus temporal inférieur, moyen ou latéral)	G	grids, macroélec (AdTech, PMT dephthalon )	bipolaire	macro	300 μsec	0,25- 2mA	biphasique	10- 25- 50- 200 Hz	500 ms	?	Encodage, seulement pendant états de mauvais encodages détectés par le classifier	F	Listes de mots, Rappel libre	↗ Rappel du mot
Fell	2012	11	Epilepsie	Cortex rhinal + hippocampe	6 G (patho), 5 (non patho, 1D, 4G)	macroélec (Ø 1.3 mm)	bipolaire	macro	200 μsec	0,01	biphasique	40	Continue pendant la tâche	<1.25 μC/cm 2.	Non-stop pendant encodage, distraction et rappel	O	Apprentissage de mots	Tendance à un effet positif linéaire en fonction de la condition sur le rappel (en phase > sham > antiphase). Synchronisation de phase gamma hippocampo-rhinale
Fontaine	2013	1	Epilepsie	Fornix /Hypothalam us	Bilatéral	macroélec (Medtroni c 3387)	bipolaire	macro	210 ms	2,5 V	biphasique	130	Continue	?	Continue	O	MMSE ADAS- Cog WAIS TMT Free and Cued Selective Reminding...	Stabilisation des scores mnésiques (MMSE, ADAS-Cog, Free and Cued Selective Reminding) à un an, ↗ métabolisme des lobes temporaux mésiaux sur la TEP à un an.
Goyal	2017	49 (idem Jacobs 2017)	Epilepsie	Cortex entorhinal, hippocampe, GPH, CTL, Cx Prefrontal, Gyrus Fusiforme ou Insula	D ou G	macroélec (Ad-tech), grids	bipolaire	macro	300 μsec	0,-5- 1,5 (0,5-3 ECog)	biphasique	50	5 sec	?	Encodage (présentation des stimuli)	O	Evolution dans environnement virtuel Liste de 16 mots (Rappel libre)	Perturbation des stratégies de navigation allocentriques ↘ capacité à rappeler les mots dans l'ordre d'apprentissage

Halgren & Wilson	1985	3	Epilepsie	Amygdale, hippocampe ou GPH	U	macroélec	bipolaire	macro	100 $\mu$ sec	>2mA	biphasique	?	1.5 sec	22 $\mu$ C /cm2	Encodage	O	Présentation de mots	↘ Rappel différé mémoire verbale si survenue d'une PD unilatérale Pas d'effet sur le rappel immédiat
Hamani	2008	1	Obésité	Fornix/Hypo thalamus	B	macroélec (Medtronic 3387)	monopolai re	macro	60 $\mu$ sec	3-5 V	biphasique	130	continue pendant la tâche	?	Encodage	O	Apprentissage de paires de mots MMSE, Weschler, WAIS...	↗ recollection mais pas familiarité lors de la tâche de mémoire verbale avec paires de mots Modifications de l'activité électrophysiologique dans l'hippocampe et le gyrus parahippocampique ispilatéral
Hampson	2018	8	Epilepsie	Hippocampe	U	macro-microélect rodes affleurant (AdTech)	?	micro	1 ms	1V, 1150 $\mu$ A	biphasique	<20 pulse /sec	4 sec	?	Encodage (en fonction de l'activité des afférences CA3 prédictive de l'activation CA1)	F	DMS (rappel à court terme + différé)	↗ 35% de la rétention d'informations visuelles à court et long terme
Inman	2018	14	Epilepsie	Amygdala	D ou G	macroélec (AdTech $\varnothing$ 0.8 mm)	bipolaire	macro	500 $\mu$ sec	0,5 mA	biphasique	8 trains de 50 Hz/S EIC	1 sec	?	Encodage/Consolidation (immédiatement après présentation de certaines images)	O	Présentation images/objets émotionnellement neutres	↗ mémoire de reconnaissance visuelle J+1 augmentation des interactions thêta gamma entre l'hippocampe, le cortex rhinal et l'amygdale
Jacobs	2016	49	Epilepsie	Cortex entorhinal, hippocampe, GPH, CTL, CPF, Gyrus Fusiforme ou Insula	D ou G	macroélec (Ad-tech), grids	bipolaire	macro	300 $\mu$ sec	0,-5-1,5 (0,5-3 ECog)	biphasique	50	4.6 sec (tâche verbale)	?	Encodage : pendant présentation de certains stimuli	O	Evolution dans environnement virtuel Tâche verbale (présentation mots à retenir)	Pas d'amélioration mémoire spatiale ou verbale
Kim	2018	4	Epilepsie	2 hubs (frontaux pariétaux et/ou temporaux, sélectionnés selon importance de leur connectivité-cohérence thêta	D ou G, mais homolat .	Macrelect rode ( $\varnothing$ 0.8 mm, PMT corporation)	Bipolaire	macro	500 ms	Sous PD	biphasique	Theta burst	2 sec	?	Encodage/Consolidation 0 or 180 ° decalage de phase entre hubs (intervalle entre stimuli, avant rappel)	O (mais tâche préalable pour choix des hubs)	Evolution dans environnement virtuel	↘ rappel des informations spatiales

Koubeissi	2013	11	Epilepsie	Fornix	B	macroélec (Ø 1,1 mm AdTech)	bipolaire	macro	200 µsec	8	biphasique	5		20 µC/cm <sup>2</sup>	Avant encodage (sessions de 4 heures, MMSE avant et 1/h pendant sessions de SEIC avec un set de mots différents)	O	MMSE	Amélioration du MMSE significative (0,82 points, surtout sur le rappel des mots. ↗️ réponses évoquées hippocampiques et cingulaires postérieures
Kucewicz	2018	22	Epilepsie	Hippocampe, cortex parahippoca mpique, cortex préfrontal et CTL		Macroélec (AdTech) grids	bipolaire	macro	300 µsec	0,-5- 1,5 (0,5-3 ECog)	biphasique	50	4,6 sec	?	Encodage (460 ms pendant présentation de 2 mots successifs (de 200 ms avant apparition du 1er mot à 200-450 ms après la disparition du 2nd mot)	O	Apprentissage d'une liste de mot, rappel après distraction 30 secondes plus tard	↗️ rappel de mots à l'échelle de la liste par SEIC du CTL
Kuhn	2015	6	Alzheimer	Noyau basal de Meynert	B	macroélec	monopolai re	macro	90-150 µsec	2,0- 4,5V	biphasique	10- 20	continue	?	2 semaines ON 2 semaines OFF (ou vice-versa) suivie d'une stimulation continue pendant 11 mois	O	ADAsCog, MMSE, CDR	Stabilité ou ↗️ fonctions cognitives : 4 patients, ↗️ métabolisme glucidique en TEP : 3 patients, ↗️ qualité de vie : 2 patients. <b>Aucun changement chez 2 et aggravation chez 2.</b>
Lacruz	2010	12	Epilepsie	Hippocampe	10 B, 12 G ou D	macroélec (AdTech)	?	macro	1 ms	4-6 mA	monophasi que	0.2Hz (1 pulse toute s les 5 sec)	-	?	Pendant encodage et/ou rappel Calé sur le stimulus.	O	mémoire de reconnaissance visuelle et verbale	<b>Déficit majeur en mémoire de reconnaissance visuelle et verbale uniquement si SEIC bilatérale</b>
Laxton	2010	6	Alzheimer	Fornix	B	macroélec (Medtroni c 3387)	monopolai -re	macro	90 µsec	3-3,5 V	?	130	continue	?	Continue pendant 12 mois	O	ADAsCog, MMS, CDR	Diminution de l'ADAsCog à 6 mois : 4 patients, mais non maintenu à un an (sauf 1 patient), possible ralentissement du déclin au MMS chez certains patients, réversion de l'hypométabolisme temporo-pariétal TEP à 1 an
Leoutsakos	2018	42	Alzheimer	Fornix/hypot halamus	B	macroélec (Medtroni c 3387)	bipolaire	macro	90 µsec	3 V	?	130	continue	?	Continue	O	ADAS-Cog et CDR à 12 et 24 mois, PET FDG : pré-op, 6, 12 et 24 mois	<b>Pas d'effet.</b>

Lozano	2016	42	Alzheimer	Fornix	B	macroélec	?	macro	90 $\mu$ sec	3-3,5 V	?	130	?	?	Continue pendant 12 mois	O	ADAsCog, CDR-SB	↗ métabolisme temporal et pariétal sur la TEP chez des patients de +65 ans comparativement à des sujets plus jeunes. Seuls les patients plus vieux montraient moins de déclin cognitif
Merkow	2017	5	Epilepsie	Hippocampe, Cortex périrhinal, cortex entorhinal, Pole temporal	G	macroélec grids	bipolaire	macro	300 $\mu$ sec	<PD	biphasique	50	5	?	encodage ou phase distractive ou rappel	O	tache de mémoire verbale (liste de mots)	Oubli plus important quand la SEIC est appliquée entre l'encodage et le rappel, que pendant encodage ou rappel
Miller	2015	4	Epilepsie	Fornix	U	macroélec (Integra Life Science)	Bipolaire	macro	100 $\mu$ sec	7 mA	biphasique	Theta burst	continue	?	Continue pendant la moitié des essais	O	Mémoire verbale (Rey Auditory-Verbal Learning Test, mémoire visuo-spatial (Medical College of Georgia Complex Figure Test))	Tendance à une amélioration de la mémoire visuo-spatiale
Oh	2011	9	Epilepsie	Noyau thalamique antérieur	B	macroélec (Medtronic 3387)	Monopolai re	macro	90-150 $\mu$ sec	1,5-3,1 V	biphasique	100-185	continue	?	Continue pendant 12 mois avant encodage	O	MMSE, WAIS, Rey-Kim Memory Test, Korean Memory Assessment Scale, Grooved Pegboard Test, WSCT, TMT-A & B, Digit-Span Test, Fluence verbale...	↗ rappel différé en mémoire verbale et ↗ de la fluence verbale
Ojeman	1971	25	Dyskinésies	Thalamus ventrolateral	12 D, 12 G, 1 B	macroélec	monopolai re	macro	2,5 ms		biphasique	60	trains 4 sec		Encodage, rappel, reconnaissance ou distraction	O	Présentations de figures à dénommer	Diminution des erreurs si SEIC pendant encodage + rappel
Sankar	2015	6	Alzheimer	Fornix	B	macroélec		macro	90 $\mu$ sec	3V	biphasique	130		?	Continue pendant 12 mois	O	ADAsCog, MMSE	↗ volume hippocampique : 2 patients, ↗ ADAS-Cog : 1 patient
Suthana	2012	7	Epilepsie	Cortex entorhinal ou hippocampe	D	macroélec (AdTech)	Bipolaire	macro	300 $\mu$ sec	0,5-1	biphasique	50	5 sec	2,5-7,6 $\mu$ C/cm <sup>2</sup>	Encodage : pendant présentation de certains stimuli	O	Environnement virtuel	↗ performances en mémoire spatiale pour les SEIC entorhinales (6/6 patients)

Titiz	2017	13	Epilepsie	Cortex entorhinal ou Subiculum	D ou G	macro-microélectrodes (micro : $\varnothing$ 100 $\mu$ m)	bipolaire	micro	1 s (5 pulse-trains composed of 4 pulses each)	?	biphasique	Theta burst	1 sec	9,32 $\mu$ C/cm <sup>2</sup>	Encodage : 2,2 à 2,7 seconde avant présentation de visages inconnus	O	tâche d'apprentissage en mémoire visuelle	↗ significative des performances par SEIC du cortex entorhinal droit, tandis que SEIC cortex entorhinal G n'a aucun effet
-------	------	----	-----------	--------------------------------	--------	---	-----------	-------	--	---	------------	-------------	-------	------------------------------	---	---	---	---

## Annexe 2 : Questionnaire EPHESE

Il s'agit d'un questionnaire neutre, adapté et ciblé aux phénomènes expérientiels, visuels, auditifs et mnésiques, qui pourra être diffusé dans les différents centres d'exploration pré-chirurgicale de l'épilepsie ayant recours à des stimulations cérébrales.

Le but est de limiter la suggestibilité de l'interrogatoire du malade, mais également d'obtenir toutes les informations pertinentes sur le phénomène pour pouvoir en extraire le maximum d'informations. Il peut également servir de base pour orienter la création de certaines tâches cognitives.

Ce questionnaire a été élaboré en collaboration avec **Thomas Busigny** (PhD).



## EPHESE

### Evaluation des **Ph**énomènes **Exp**érientiels en **St**imulations sEEG

#### Introduction auprès du patient

Les stimulations qui vont suivre peuvent parfois entraîner des phénomènes bizarres, déconcertants, que vous n'avez parfois jamais vécus ou ressentis. Nous vous demandons d'être très attentif à ces phénomènes car ils sont importants pour une bonne compréhension des stimulations. Cependant, ils ne se produiront pas à chaque fois.

Je vous demande de me rapporter ces phénomènes le plus précisément possible. N'hésitez pas à rappeler la moindre chose particulière que vous avez ressentie et le moindre détail. Notre objectif est de recueillir le maximum d'informations à partir de ce que vous nous direz.

Nom du patient :

Date :

Expérimentateur :

Numéro des électrodes stimulées :

Type de stimulation (choc/train) :

Puissance de stimulation :

#### Questions générales (à poser systématiquement)

1. Est-ce que vous avez ressenti quelque chose ?
2. Avez-vous quelque chose de particulier à rapporter ?

Si oui à une de ces questions, remplir l'encart ci-dessous avec la description spontanée du patient et continuer le questionnaire.

Si non aux deux questions, s'arrêter là.

*Si une sensation visuelle, auditive, olfactive, ... a été ressentie, s'aider de la suite du questionnaire pour décrire le phénomène le plus précisément possible.*

*Pour les questions à choix multiple, cocher la case adéquate.*

## Guide pour l'expérimentateur

**Si un phénomène visuel a été rapporté, commencer à la Section A.**

**Si un phénomène d'une autre nature a été rapporté, aller à la Section F.**

### A. Phénomène visuel

**A.1.** Pouvez-vous décrire avec précision ce que vous avez vu ?

**A.2.** Est-ce un phénomène que vous ressentez habituellement lors de vos crises ?

Oui ☐ Non ☐

**A.3.** S'agissait-il de :

- Un flash lumineux ou une forme ☐ ? Si oui, aller en B.
- Un objet ☐ ? Si oui, aller en C.
- Une scène impliquant plusieurs objets ou personnes ☐ ? Si oui, aller en D.

**A.4.** Pouvez-vous dessiner ce que vous avez vu ?

*Fournir une feuille représentant un champ visuel à remplir et demander au patient de localiser et de dessiner ce qu'il a vu.*

*A partir de la description du phénomène par le patient, assurez-vous de pouvoir répondre à l'ensemble des questions suivantes. Si une des questions n'est pas répondue directement par la description spontanée du patient, posez-la directement.*

### B. Stimulus visuel de bas niveau

**Si le phénomène visuel implique un stimulus de bas niveau (flash, forme,...), remplir cette section.**

**B.1.** Était-ce un flash ☐ ou une forme ☐ ?

**B.2.** Était-ce flou ☐ ou net ☐ ?

**B.3.** Y en avait-il un ☐ ou plusieurs ☐ ? Si plusieurs, combien y en avait-il ?

**B.4.** Est-ce apparu une ☐ ou plusieurs fois ☐ ? Si plusieurs fois, combien de fois ?

**B.5.** Etait-ce statique ☐ ou en mouvement ☐ ?

**B.6.** Etait-ce fixe ☐ ou clignotant ☐ ?

**B.7.** Etait-ce simplement de la lumière ☐ ou y avait-il une texture ☐ ?

**B.8.** Y a-t-il eu une sensation

- d'éclaircissement : oui ☐ non ☐

- d'assombrissement : oui ☐ non ☐

**B.9.** Avez-vous eu l'impression de perdre une partie du champ visuel ?

Oui ☐ Non ☐

**A la fin de la Section B :**

- Si le phénomène implique également un objet, aller en Section C.
- Si le phénomène implique également une scène, aller en Section D.
- Sinon, aller en Section F.

### C. Objet manifeste

*Si le phénomène visuel comprend un objet, remplir cette section.*

C.1. Etait-ce un objet en entier ☐ ou une partie d'objet ☐ ?

C.2. Etait-ce flou ☐ ou net ☐ ?

C.3. Est-ce que l'objet était intact ☐ ou déformé ☐ ?

C.4. Est-il apparu une ☐ ou plusieurs fois ☐ ? Si plusieurs fois, combien de fois ?

C.5. Est-il apparu seul ☐ ou en plusieurs exemplaires ☐ ? Si en plusieurs exemplaires, combien ?

C.6. Etait-il statique ☐ ou en mouvement ☐ ?

C.7. Etait-ce en couleurs ☐ ou en noir et blanc ☐ ?

C.8. L'objet était-il:

- superposé à ce que vous voyez ☐ ?
- ou présent uniquement dans votre esprit ☐ ?

C.9. L'objet était-il

- isolé ☐ ?
- intégré dans une scène plus complexe ☐ ? Si oui, terminer la section C et puis aller à la section D.

C.10. Etait-ce un objet que vous connaissez ?

Oui ☐ Si oui, aller à la question C.11. et remplir ensuite la section E.

Non ☐ Si non, aller directement à la question C.14

**C.11.** Est-ce un objet

- de votre environnement ici présent ☐ ?

- d'un autre environnement que vous connaissez ☐ ? Si oui, lequel ?

**C.12.** Est-ce un objet que vous possédez ?

Oui ☐ Non ☐

**C.13.** L'objet était-il comme à son habitude ☐ ou paraissait-il transformé ☐ ?

Si l'objet était transformé, en quoi était-il différent ?

**- Sous-questions spécifiques au visage/corps -**

**C.14.** Avez-vous vu un visage ?

Oui ☐ Si oui, aller à la question C.15.

Non ☐ Si non, aller à la question C.18.

**C.15.** Etait-ce un visage familier ?

Oui ☐ Si oui, de qui s'agissait-il ?

Non ☐

**C.16.** Avez-vous vu votre propre visage ?

Oui ☐ Non ☐

**C.17.** Si vous avez vu un visage familier

- Etait-il comme d'habitude ☐ ?

- Etait-il différent ☐ ?

S'il était différent, en quoi était-il différent ?

**C.18.** Avez-vous vu une partie du corps autre que le visage ?

Oui ☐ Si oui, aller à la question C.19.

Non ☐ Si non, arrêter ici pour la section C.

**C.19.** Quelle partie du corps avez-vous vue ?

**C.20.** Cette partie du corps

- Vous appartenait-elle ☐ ?
- Appartenait-elle à quelqu'un d'autre ☐ ?

**C.21.** Etait-elle

- Intacte ☐ ?
- Déformée ☐ ?

**A la fin de la Section C :**

***Si l'objet est intégré à une scène plus complexe, aller à la Section D.***

***Si l'objet est familier, aller à la Section E.***

***Sinon, aller à la Section F.***

#### D. Scène

*Si le phénomène visuel implique une scène, remplir cette section.*

D.1. Quels étaient les différents éléments de la scène ?

D.2. Était-ce une scène statique ☐ ou dynamique ☐ ?

D.3. Si la scène était dynamique,

- Défilait-elle en continu ☐ ?

- Défilait-elle comme une succession d'images saccadées ☐ ?

D.4. La scène était-elle en couleurs ☐ ou en noir et blanc ☐ ?

D.5. La scène impliquait-elle des personnes ?

Oui ☐ Si oui, aller à la question D.6.

Non ☐ Si non, aller à la question D.12.

D.6. Combien de personnes étaient impliquées et qui étaient-elles ?

D.7. Était-ce une ou des personne(s) que vous connaissez personnellement ?

Oui ☐ Non ☐

D.8. Dans cette scène,

- Étiez-vous simplement spectateur ☐ ?

- Faisiez-vous partie activement de la scène ☐ ?

Si vous faisiez partie de la scène, quel rôle jouiez-vous ?

D.9. Les personnes étaient-elles bien visibles ☐ ou seulement en silhouettes ☐ ?

**D.11.** Les personnes exprimaient-elles des émotions ?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, lesquelles ?

**D.12.** Etait-ce une scène que vous connaissez ?

Oui ☐ Si oui, aller à la Section E.

Non ☐ Si non, aller à la Section F.

**A la fin de la Section D :**

***Si la scène rappelle un souvenir au patient, aller à la section E.***

***Sinon, aller à la Section F.***

### **E. Souvenir autobiographique**

***Si le phénomène rappelle un souvenir au patient, remplir cette section.***

**E.1.** Quel souvenir particulier le phénomène a-t-il évoqué ?

**E.2.** Ce souvenir était-il précis ☐ ou évoquait-il un sentiment vague ☐ ?

**E.3.** Ce souvenir était-il réel ☐ ou rêvé ☐ ?

**E.4.** S'agit-il d'un événement que vous avez vécu ☐ ou qu'on vous a rapporté ☐ ?

**E.5.** Ce souvenir est-il récent ☐ ou ancien ☐ ?

Pouvez-vous le dater ?

**E.6.** A quelle durée dans le temps ce souvenir fait-il référence ?

**E.7.** L'événement s'est-il produit une seule ☐ ou plusieurs fois ☐ ?

Si plusieurs fois, combien de fois ?



**E.8.** Est-ce un souvenir

- Dont vous vous rappelez régulièrement ☐ ?
- Auquel vous n'avez pas repensé depuis longtemps ☐ ?

Précisez à quelle fréquence vous vous l'êtes déjà rappelé.

**E.9.** Le souvenir était-il intact ☐ ou déformé ☐ ?

**E.10.** Ce souvenir était-il plaisant ☐ ou déplaisant ☐ ?

**E.2.** Ce souvenir

- A-t-il « surgit » d'un coup ☐ ?
- Est-il apparu petit à petit comme un souvenir normal ☐ ?

**A la fin de la Section E:**

**Aller à la Section F.**

## **F. Sentiment de déjà-vu / déjà-vécu**

**F.1.** Avez-vous ressenti un sentiment de familiarité durant le phénomène ?

Oui ☐ Non ☐

**F.2.** Avez-vous ressenti un sentiment de déjà-vu ?

Oui ☐ Non ☐

**F.3.** Avez-vous eu l'impression d'avoir déjà vécu cette scène ?

Oui ☐ Non ☐

**F.4.** Avez-vous eu l'impression que vous pouviez prédire ce qui allait se passer ?

Oui ☐ Non ☐

**F.5.** Est-ce un phénomène que vous ressentez habituellement durant vos crises ?

Oui ☐ Non ☐

**A la fin de la Section F:**

**Aller à la Section G.**

## **G. Autres phénomènes**

### **Phénomène auditif**

**G.1.** Avez-vous entendu quelque chose ?

Oui ☐ Si oui, aller à la question G.2.

Non ☐ Si non, aller à la question G.6.

**G.2.** Pouvez-vous décrire ce que vous avez entendu ?

**G.3.** Etait-ce

- Un son ☐ ?

- De la musique ☐ ?

- Des mots ☐ ?

Pouvez-vous préciser ?

**G.4.** Etait-ce quelque chose de familier ?

Oui ☐ Non ☐

**G.5.** Est-ce un phénomène que vous ressentez habituellement durant vos crises ?

Oui ☐ Non ☐

#### **Phénomène olfactif**

**G.6.** Avez-vous senti quelque chose ?

Oui ☐ Si oui, aller à la question G.7.

Non ☐ Si non, aller à la question G.11.

**G.7.** Pouvez-vous décrire ce que vous avez senti ?

**G.8.** Etait-ce une odeur agréable ☐ ou désagréable ☐ ?

**G.9.** Etait-ce une odeur familière ?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, que vous rappelle-t-elle ?

**G.10.** Est-ce un phénomène que vous ressentez habituellement durant vos crises ?

Oui ☐ Non ☐

#### **Emotion**

**G.11.** Avez-vous ressenti une émotion particulière ?

Oui ☐ Si oui, aller à la question G.12.

Non ☐ Si non, aller à la question G.17.

**G.12.** Pouvez-vous décrire l'émotion que vous avez ressentie ?

**G.13.** Etait-ce une émotion agréable ☐ ou désagréable ☐ ?

**G.14.** Etait-ce une émotion que vous avez déjà vécue ?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, dans quelles circonstances?

**G.15.** Si l'émotion accompagnait un phénomène visuel, est-elle apparue avant ☐, pendant

☐ ou après ☐ le phénomène visuel ?

**G.16.** Est-ce une émotion que vous ressentez habituellement durant vos crises ?

Oui ☐ Non ☐

### Autres sensations

**G.17.** Avez-vous ressenti une autre sensation ?

Oui ☐ Non ☐

Si oui, laquelle ?

**G.18.** Avez-vous ressenti une des sensations suivantes :

- Anxiété/stress ☐
- Chaleur ☐
- Frisson ☐
- Nausée
- Pression thoracique ☐
- Accélération cardiaque ☐
- Douleur ☐
- Mouvement d'un membre ☐
- Autre ☐ Précisez :

**G.19.** Si la sensation accompagnait un phénomène visuel, est-elle apparue avant ☐,  
pendant ☐ ou après ☐ le phénomène visuel ?

**G.20.** Est-ce que ce genre de sensation est ressenti habituellement lors de vos crises ?

Oui ☐ Non ☐

Depuis 10 ans, se multiplient les tentatives d'augmentation des performances mnésiques humaines par la stimulation électrique intracérébrale (SEIC), mais avec des résultats contradictoires et peu probants. Nous sommes incapables d'activer les réseaux mnésiques de manière reproductible et ne maîtrisons pas les effets des SEIC dont le choix des paramètres est empirique. Surtout, les corrélats neuronaux de la mémoire à long-terme que les SEIC sont censées activer restent imparfaitement connus.

Dans ce contexte, les phénomènes expérientiels mnésiques ressentis par les patients épileptiques, du déjà-vu aux réminiscences, spontanés ou induits par la SEIC, représentent une véritable porte d'entrée vers les réseaux de la mémoire à long-terme et un modèle pour comprendre comment activer ces réseaux par la SEIC. Ils sont d'ailleurs l'une des sources d'inspiration des essais de la neuromodulation mnésique. Pourtant, ils restent sous-exploités.

Nous proposons de les étudier au travers d'une approche multidimensionnelle : (1) **Une dimension phénoménologique, analysant la sémiologie de certains phénomènes jusque-là mal explorés, confondus entre eux ou avec le déjà-vu : les réminiscences, le déjà-rêvé et la présience.** Nous nous sommes basés pour cela sur nos propres données et l'analyse de l'ensemble des réminiscences induites par les SEIC rapportées dans la littérature. Nous avons également étudié le cas d'une patiente épileptique avec atrophie sévère bi-hippocampique et préservation du cortex périrhinal ayant développé des déjà-vus et des phénomènes avec présience récurrents. (2) **Une dimension électrophysiologique avec exploration des effets des SEIC sur les réseaux mnésiques à différentes échelles.** Nous nous sommes basés sur l'analyse rétrospective des paramètres de SEIC et de leurs effets. Nous avons aussi analysé le couplage fonctionnel entre différentes structures du lobe temporal par un traitement de l'EEG intracrânien au moment des réminiscences induites par SEIC.

Nous démontrons que :

- Les SEIC peuvent induire une grande variété de souvenirs appartenant aux différents systèmes de la mémoire déclarative (ex. des souvenirs sémantiques ou autobiographiques épisodiques). Mais il s'agit majoritairement de souvenirs peu contextualisés et fragmentaires.
- Les réseaux mnésiques ne peuvent pas être activés par n'importe lequel de leurs hubs. Il existe des voies d'accès préférentielles (*input gates*), plus facilement activables et dont la nature qualitative des souvenirs dépend largement. Le cortex rhinal semble être le *gatekeeper* de ces réseaux mnésiques, où les SEIC sont le plus souvent à l'origine de réminiscences. Il existe des *portes fermées* à la neuromodulation, comme la région cingulaire postérieure, où les SEIC n'induisent jamais de phénomène mnésique.
- La connectivité est significativement plus importante au sein d'un large réseau bitemporal pendant les réminiscences que les autres SEIC (négatives ou induisant d'autres phénomènes). Cette augmentation de connectivité existe dans différentes bandes de fréquence (alpha et thêta en particulier) et varie selon la nature des souvenirs, supportant les théories prônant que le rappel des souvenirs complexes nécessite une synchronisation simultanée dans différentes bandes de fréquence au sein d'un même réseau (*multiplexed memories*).

**La mémoire humaine peut donc être activée de manière prédictible par les SEIC qui semblent reproduire des patterns normaux de la cognition. Reste à déterminer les paramètres optimaux, électriques notamment, pour l'activer de façon reproductible. Nous rapportons dans ce cadre les résultats préliminaires de l'impact de la fréquence de SEIC, en particulier sur l'activité neuronale unitaire, ce qui n'a encore jamais été fait in vivo chez l'homme.**

Over the past 10 years, attempts to increase human memory performances by electrical brain stimulation (EBS) led to unconvincing or contradictory results. We are still unable to activate memory networks by EBS in a reproducible way, the effects of EBS at different scales (from neuronal activity to large-scale networks) and the optimal EBS parameters are unknown. Above all, the neural correlates of the long-term memory that EBS are supposed to activate remain imperfectly known.

In this context, the memory-related experiential phenomena reported by epileptic patients, like déjà-vu or reminiscences, either spontaneous or induced by EBS, are a gateway to the long-term memory networks and a precious model to understand how to activate them with EBS to improve human memory. However, they remain underused and misinterpreted.

Therefore, we studied them with a multidimensional approach: (1) A phenomenological dimension, analysing the semiology of some poorly explored phenomena: reminiscences, déjà-rêvé and prescience. For this, we based our analyses on our own data and all of the reminiscences induced by EBS in the literature. We also studied the case of an epileptic patient with severe bi-hippocampal atrophy and preservation of the perirhinal cortex, who had developed frequent déjà-vu and experiential phenomena with prescience. (2) An electrophysiological dimension with the analysis of EBS effects on memory networks at different scales. We retrospectively analysed EBS parameters and their effects. We also analysed the intracranial EEG to compute the functional coupling between different structures inside the temporal lobe during the brief moments corresponding to the reminiscences.

We demonstrated that:

- EBS can induce a wide variety of memories belonging to the different systems of declarative memory (e.g. episodic semantic or autobiographical memories). However, most of these are little contextualized and fragmentary.
- The activation of memory networks is possible only by some of their hubs, not all of them. Preferential input gates are more easily activated and the qualitative nature of memories depends largely on them. The rhinal cortex seems to be the gatekeeper of these memory networks, where EBS most frequently induce memories. There are also "closed doors" to neuromodulation, such as the posterior cingulate region, where EBS never induce memory phenomenon.
- The connectivity is significantly higher within a large bitemporal network during reminiscences than after other EBS (negative EBS or EBS inducing other phenomena). This increase in connectivity occurs in different frequency bands (especially alpha and theta) and varies according to the nature of the memories. This supports the theories of multiplexed memories, postulating that the recall of complex memories requires simultaneous synchronization in different frequency bands within the same networks.

**Therefore, EBS can activate human memory predictably and seem to reproduce the normal patterns of cognition. Further research is necessary to determine the optimal electrical parameters to activate memory networks reproducibly. We have started the analysis of the impact of EBS frequency and its adaptation to the cerebral location, in particular on the single-unit neuronal activity, which has never been done before in vivo in humans.**